

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Einfluss genetischer Variationen im HTR4 Gen auf aggressive  
Persönlichkeitsmerkmale**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stefanie Viktoria Schübler

aus

Backnang

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hellmuth Braun-Scharm

Mitbetreuung: PD Dr. rer. biol. hum. I. Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen

Prüfung: 03.04.2014

Für meine Familie

A ship is safe in harbor, but that's not what ships are for.  
(William G.T. Shedd)

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema Einfluss genetischer Variationen im HTR4 Gen auf aggressive Persönlichkeitsmerkmale selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.12.2013

Stefanie Viktoria Schübler

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Persönlichkeitsforschung</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Aggression</b>	<b>6</b>
2.2.1	Definitionen	6
2.2.2	Aggressionstheorien	7
2.2.3	Aggressionsformen	10
2.2.4	Messung von Aggressionen	14
2.2.5	Psychologische Einflüsse	14
2.2.6	Soziokulturelle Einflüsse	15
2.2.7	Neuronale Einflüsse	16
2.2.8	Genetische Einflüsse	19
2.2.9	Biochemische Einflüsse	24
2.2.10	Serotonin und Aggression	28
<b>2.3</b>	<b>Serotoninsystem</b>	<b>34</b>
2.3.1	Vorkommen und klinische Bedeutung	34
2.3.2	Serotonerge Neurotransmission	35
<b>2.4</b>	<b>HTR4-Gen</b>	<b>41</b>
2.4.1	Das HTR4-Gen	41
2.4.2	Agonisten und Antagonisten	43
2.4.3	Biochemische Eigenschaften und Signaltransduktion	43
2.4.4	HTR4 und psychische Erkrankungen	45
<b>2.5</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>49</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>50</b>
<b>3.1</b>	<b>Vorbereitung der Studie</b>	<b>50</b>
3.1.1	Studiendesign	50

3.1.2	Probandenrekrutierung	50
3.1.3	Einverständniserklärung	51
<b>3.2</b>	<b>Neuropsychologisches Interview</b>	<b>51</b>
3.2.1	Anamnese	51
3.2.2	Körperliche Untersuchung	51
3.2.3	Mini-Mental-Status-Test (MMST)	52
3.2.4	Wortschatztest (WST)	52
3.2.5	SKID I und II	52
3.2.6	Family History Assessment (FHAM)	53
3.2.7	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)	53
<b>3.3</b>	<b>FAF</b>	<b>54</b>
3.3.1	Testdurchführung und Aufbau	54
3.3.2	Gültigkeits- und Geltungsbereich	55
3.3.3	Aggressionstheorie des FAF	55
3.3.4	Darstellung der Aggressivitätsfaktoren	56
3.3.5	Normierungs- und Validierungsstudien	58
<b>3.4</b>	<b>Laborverfahren</b>	<b>60</b>
3.4.1	DNA – Extraktion	60
3.4.2	DNA - Konzentrationsmessung	62
3.4.3	Genotypisierung	65
<b>3.5</b>	<b>Statistik</b>	<b>70</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>71</b>
<b>4.1</b>	<b>Analyse des Polymorphismus rs2005953</b>	<b>72</b>
4.1.1	Genotypverteilung	72
4.1.2	Gruppierte Genotypen (Allelträger)	74
4.1.3	Allele	76
<b>4.2</b>	<b>Analyse des Polymorphismus rs7733401</b>	<b>78</b>
4.2.1	Genotypverteilung	78
4.2.2	Gruppierte Genotypen (Allelträger)	81
4.2.3	Allele	85

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>88</b>
<b>5.1</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse</b>	<b>88</b>
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Methoden</b>	<b>89</b>
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>95</b>
<b>5.4</b>	<b>Ausblick auf zukünftige Untersuchungen</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGEN UND FACHBEGRIFFE</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>126</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>FEHLER!</b>
TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.		

# **1 Zusammenfassung**

Weltweit sterben jährlich etwa 1,6 Millionen Menschen an den Folgen von Gewalt, wobei die Zahl überlebender Opfer diese Zahl um ein Vielfaches übersteigt (WHO, 2012).

Seit langem wird deshalb versucht die Ursachen für Aggressionen zu verstehen. Am Anfang standen die von Freud und Lorenz vertretenen Triebtheorien, danach folgte die Frustrations-Aggressions-Hypothese. Heute stellt das biopsychosoziale Modell die verbreitete Lehrmeinung dar. Darunter wird das Zusammenspiel von biologischen, psychologischen und soziokulturellen Einflüssen verstanden (Meyers, 2008).

Zahlreiche Ergebnisse liegen für den Zusammenhang des serotonergen Systems mit aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen vor.

Das HTR4 Gen, welches für einen G-Protein gekoppelten Serotoninrezeptor kodiert, wurde bereits in Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen wie affektiven Störungen und ADHS gebracht.

In der vorliegenden Assoziationsstudie wurden bei 436 gesunden Probanden die Genotyp- und Allelverteilung der zwei Polymorphismen rs2005953 und rs7733401 im HTR4 Gen mittels iPLEX bestimmt und dem aggressiven Potential der Probanden, welches mit Hilfe des von Hampel und Selg (1975) erstellten Fragebogens zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) beurteilt wurde, in Zusammenhang gebracht.

Der Polymorphismus rs2005953 zeigte einen Haupteffekt ( $p=0,012$ ). Im Faktor Selbstaggression/Depression des FAF fanden sich signifikante Ergebnisse ( $p=0,004$ ). C/C-Homozygote erreichten niedrigere Werte, als Heterozygote und G/G-Homozygote.

Der Polymorphismus rs7733401 zeigte keinen Haupteffekt oder Trend. Es lag ein Trend bei der Assoziation der Genotypen mit den Untergruppen Spontane



## Zusammenfassung

Aggressivität ( $P=0,071$ ), Reaktive Aggressivität ( $P=0,055$ ) und Summe der Aggression ( $P=0,060$ ) vor. C/C-Homozygote erreichten die niedrigsten Werte. Bei der Analyse der Allele konnten Haupteffekte in den Faktoren Spontane Aggressivität ( $P=0,022$ ) und Summe der Aggression ( $P=0,023$ ) nachgewiesen werden. Außerdem zeigte der Faktor Erregbarkeit einen Trend ( $P=0,083$ ). Das C-Allel ist mit niedrigeren Werten als das A-Allel assoziiert.

Die Ergebnisse der Untersuchung des HTR4 Gens lassen keine generelle Aussage zur Auswirkung verschiedener Polymorphismen auf aggressive Persönlichkeitsmerkmale zu. Da wir in verschiedenen Faktoren des FAF jedoch signifikante Ergebnisse gefunden haben, wäre eine weitere Erforschung dieser und anderer Polymorphismen im HTR4 Gen wünschenswert.

Die Assoziation des Polymorphismus rs2005953 mit dem Faktor Selbstaggression/Depression lässt auch eine Rolle des HTR4 Gens bei der Entstehung von Depressionen vermuten. Die Forschungsergebnisse von Lucas et al. (2007) und Ohtsuki et al. (2002) weisen ebenfalls in diese Richtung. Weiterführende Studien könnten zur Entwicklung neuer pharmakologischer Strategien beitragen.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Persönlichkeitsforschung**

Schon seit der Antike versuchen Wissenschaftler, Schriftsteller und Philosophen die menschliche Persönlichkeit zu definieren (Backhaus, 2004). Der griechische Arzt Hippokrates (ca. 400 v. Chr.) unterschied vier Temperamente nach der „Säfte-Lehre“: Den leichtblütigen, launenhaften Sanguiniker; den schwerblütigen, schwermütigen Melancholiker; den heftigen, leicht erregbaren Choleriker und den kaltblütigen, schwer erregbaren Phlegmatiker (Backhaus, 2004). Der Psychiater Ernst Kretschmer (1888 - 1964) prägte lange Zeit dieses Forschungsgebiet mit seiner Konstitutionslehre, nach welcher eine Beziehung zwischen Körperbautyp und Charakter bestünde. Er unternahm eine Einteilung in Pykniker, Leptosomer und den athletischen Typ (Kretschmer, 1921).

Allport (1936) definiert Persönlichkeit als das Zusammenspiel der dynamisch organisierten Systeme, welche das charakteristische Denken und Verhalten eines Individuums bestimmen (Allport und Odberg, 1936).

Bis heutige konnten sich die Forscher auf keine einheitliche Definition der Persönlichkeit einigen. Nach Möller et al., zeichnet sich „die individuelle Persönlichkeit [...] durch das Bestehen unterschiedlicher Persönlichkeitszüge aus und kann als ein Muster von charakteristischen Gedanken, Gefühlen und Verhaltensweisen, die eine Person von einer anderen unterscheiden und die über Zeit und Situation fortauern, verstanden werden“ (Möller et al., 2009).

Derzeit sind dispositionale Persönlichkeitstheorien vorherrschend. Es wird davon ausgegangen, dass es relativ stabile und überdauernde Eigenschaften, so genannte Dispositionen oder *Traits*, gibt, welche menschliches Handeln in bestimmten Situationen beeinflussen. Diese Theorien gehen zurück auf lexikalische Analysen, welche von Alport und Odbert bereits 1936 initiiert wurden (Allport und Odberg, 1936). Besonders Eysenck (1946), Costa und Mc Crae (1980) trugen durch Fragebogenanalysen zum heutigen fünffaktoriellen Persönlichkeitsmodell, dem *Big-Five*-Modell, bei. Dieses stellt derzeit das bedeutendste Persönlichkeitsmodell dar.

Zu den fünf großen Persönlichkeitsfaktoren gehören die Merkmale: Gewissenhaftigkeit, Verträglichkeit, Neurotizismus, Offenheit für Erfahrung und Extraversion (Backhaus, 2004).

Fleeson und Gallagher untersuchten 2009 in einer Metaanalyse, ob die *Big-Five* das tatsächliche Handeln beeinflussen. Laut ihrer Ergebnisse stellen *Traits* starke Prädiktoren für das wirkliche Auftreten dieser Merkmale im Verhalten dar (Fleeson und Gallagher, 2009).

Zur Erfassung der fünf großen Persönlichkeitsfaktoren wird im deutschsprachigen Raum das NEO-Persönlichkeitsinventar in seiner revidierten Form angewendet. Die Abkürzung NEO stellt ein Akronym aus den Worten Neurotizismus, Extraversion und Offenheit für Erfahrungen dar. Die ursprüngliche Fassung von Costa und McCrae (1992) wurde von Ostendorf und Angleitner übersetzt. Jedem *Trait* werden im NEO-PI-R sechs Facetten zugeordnet (Tab.1). Diese Facetten wurden mit dem Ziel, einen größeren Informationsgehalt zu erhalten, durch die Erstautoren entwickelt (Muck 2004).

Ein weiterer im deutschsprachigen Raum häufig angewandter Persönlichkeitstest ist das Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI). Es wurde 1970 von Fahrenberg, Selg und Hampel erstmals veröffentlicht und enthält die zehn Standardskalen Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, körperliche Beschwerden, Gesundheitssorgen und Offenheit. Außerdem gibt es die zwei Zusatzskalen Extraversion und Neurotizismus. Im Gegensatz zum NEO-Persönlichkeitsinventar gingen die einzelnen Skalen nicht aus einer Persönlichkeitstheorie hervor (von Georgie, 2002), sondern spiegeln psychologische Konstrukte wieder, welche in der Selbstbeschreibung der Durchschnittsbevölkerung eine große Bedeutung haben (Brickenkamp et al., 2002). Die einzelnen Items sollen von der Testperson auf einer dichotomen Skala (stimmt, stimmt nicht) bewertet werden (von Georgie, 2002).

**Tabelle 1:** Persönlichkeitsbereiche und Facetten im NEO-PI-R (Muck 2004)

Persönlichkeitsbereich	Facetten
Neurotizismus	Ängstlichkeit Reizbarkeit Depression Soziale Befangenheit Impulsivität Verletzlichkeit
Extraversion	Herzlichkeit Geselligkeit Durchsetzungsfähigkeit Aktivität Erlebnishunger Frohsinn
Offenheit für Erfahrungen	Offenheit für Fantasie Offenheit für Ästhetik Offenheit für Gefühle Offenheit für Handlungen Offenheit für Ideen Offenheit für Normen- und Wertesysteme
Verträglichkeit	Vertrauen Freimütigkeit Altruismus Entgegenkommen Bescheidenheit Gutherzigkeit
Gewissenhaftigkeit	Kompetenz Ordnungsliebe Pflichtbewusstsein Leistungsstreben Selbstdisziplin Besonnenheit

Die Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsmerkmale kann Einfluss auf die Neigung zu aggressivem Verhalten haben. Dem Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) liegt dasselbe Fragebogenkonstrukt zugrunde, welches auch für das FPI verwendet wurde (Hampel und Selg, 1975) und ist speziell auf die Beurteilung und Charakterisierung aggressiver Traits konzipiert.

## 2.2 Aggression

### 2.2.1 Definitionen

Die Bedeutung des Begriffs „Aggression“ ist weit davon entfernt eine einzige Dimension zu beschreiben. Er beschreibt zahlreiche Phänomene, welche sich ähneln können aber unterschiedliche phänomenologische Manifestationen, Funktionen und Auslöser aufzeigen und durch verschiedene externe Umstände initiiert werden. Daher ist Aggression ein umfassender Terminus mit zahlreichen Bedeutungen, welche sich auf verschiedene Verhaltensarten beziehen und unter dem allgemeinen Begriff Aggression zusammengefasst werden (Ramírez, 2003).

In der Literatur finden sich daher zahlreiche Versuche den Terminus Aggression zu definieren. Sie unterscheiden sich häufig darin, ob sie die Absicht jemandem Schaden zuzufügen einschließen oder nicht (Ramírez, 2006). Wird die Absicht als Kriterium der Aggression in die Definition aufgenommen, stellt sich das Problem viele Studien nicht einbeziehen zu können, welche Kleinkinder oder Tiere untersuchen (Selg et al., 1997).

Siever (2008) definiert Aggression als feindseliges, verletzendes, oder destruktives Verhalten, welches häufig durch Frustration verursacht wird.

Nach Selg et al. (1997, S.4) besteht eine Aggression „in einem gegen einen Organismus oder ein Organismussurrogat gerichteten Austeilen schädigender Reize; [...] eine Aggression kann offen (körperlich, verbal) oder verdeckt (phantasiert), sie kann positiv (von der Kultur gebilligt) oder negativ (missbilligt) sein.“ Der Begriff Aggression beschreibt ein Verhalten und keine Ursache, keinen Affekt oder unangenehme Verspannung (Selg et al., 1997).

Des Weiteren ist es wichtig sich die Bedeutung verwandter Begriffe zu verdeutlichen. Unter Aggressivität, einer Eigenschaft, wird die „individuelle Ausprägung der Häufigkeit und Intensität aggressiven Verhaltens“ verstanden. Schwerwiegende Formen von Aggression werden als Gewalt bezeichnet. Dabei kann es sich um körperliche, verbale oder psychische Angriffe handeln (Nolting, 2009).

Zusammen mit Aggressionen können bestimmte Emotionen wie Ärger, Wut, Hass und Zorn auftreten. Diese werden als aggressions-affin bezeichnet. Sie können auch ohne Aggressionen vorhanden sein und Aggressionen können auch ohne diese Gefühle auftreten (Selg et al., 1997).

### 2.2.2 Aggressionstheorien

Zur Erklärung von Aggressionen wurden zahlreiche Aggressionstheorien aufgestellt. Zu den klassischen Ansätzen zählen im Wesentlichen drei Theorien: die Triebtheorie, die Frustrationstheorie und die Lerntheorie.

Die Triebtheorien gehen davon aus, dass es im Körper eine angeborene Quelle gibt, welche ständig aggressive Impulse erzeugt. Sie sind vor allem von historischem Interesse.

Ein Vertreter dieser Theorie war Sigmund Freud. Er postulierte damit den Todestrieb, welcher dem lebenserhaltenden Eros gegenüberstand (Freud, 1930). Der Todestrieb hat zum Ziel alles Lebendige zu töten. Eros, sein Gegenspieler, richtet den Todestrieb gegen die Außenwelt und macht ihn damit relativ unschädlich. Freud war der Auffassung, dass sich dieser Aggressionstrieb zähmen lasse, indem er sich mit dem Eros „legiere“. Somit könnte der Lebenstrieb die Energie des Todestriebes zur Verwirklichung seiner Ziele nutzen (Freud, 1933, 1938).

Eines der bekanntesten Bücher über Aggression wurde 1963 vom Tierforscher Konrad Lorenz geschrieben: „Das sogenannte Böse“ (Lorenz, 1963).

Darin beschreibt er das Vorhandensein von vier Haupttrieben. Einer davon ist der Aggressionstrieb, welcher sinnvolle biologische Aufgaben erfüllt. Die Aggressionsenergie bildet sich immer wieder neu und wird durch äußere Reize entladen. Bleiben diese aus kommt es zu so genannten Leerlaufhandlungen. Sie laufen also ohne direkte äußere Reize ab. Die Beobachtungen, die Lorenz bei Vögeln und Fischen machte, übertrug er direkt auf den Menschen. Seiner Ansicht nach fehlen den Menschen aber Mechanismen zur Aggressionshemmung da sie

sich bis zur Entwicklung moderner Waffen gegenseitig nicht viel Leid zufügen konnten (Lorenz, 1963). Weiterführende Forschungsergebnisse widersprachen dieser Hypothese. Beispielsweise finden sich auch Tiere mit dem gleichen Spektrum an aggressiven Verhaltensweisen, welche sich beim Menschen finden (Zimbardo und Gerrig, 2008).

Die Frustrations-Aggressions-Hypothese wurde 1939 von Dollard und seinen Mitarbeitern publiziert (Dollard et al., 1939). Sie besagt, dass Aggression immer die Folge von Frustration sei und Frustration immer in Aggression enden müsse.

Diese strikte Aussage wurde 1941 durch Miller neu formuliert: „Frustration erzeugt Anregungen zu einer Anzahl unterschiedlicher Arten von Reaktionen, von denen eine die Anregung zu irgendeiner Form der Aggression ist“ (Bierhoff und Wagner, 1998). Bei zunehmender Frustration steigt also die Wahrscheinlichkeit aggressiv zu reagieren. Frustration muss aber nicht zwangsläufig zu Aggression führen, beispielsweise führt eine unbeabsichtigte Ursache der Frustration weniger wahrscheinlich zu aggressivem Verhalten, als eine beabsichtigte Ursache (Zimbardo und Gerrig, 2008).

Einer der bekanntesten Befürworter der Lerntheorie war Albert Bandura (1973). Er führte eine Serie von Experimenten durch, in welchen Kindern ein Video gezeigt wurde. Darin verhielt sich eine erwachsene Person „Rocky“ aggressiv gegenüber einer Puppe „Bobo“. Die Kinder spielten anschließend aggressiver und imitierten die genauen Handlungen von „Rocky“. Dadurch schloss Bandura, dass Kinder insbesondere durch Imitation aggressives Verhalten erlernen (Liu, 2004).

Das Modell der Aggressions- und Gewaltspirale (*Coercion Theory*) wurde von Forschern des Oregon Social Learning Centers (OSLC) entwickelt, welche Daten von hunderten Beobachtungen von Eltern und Kindern in deren natürlicher Umgebung sammelten. Dieses Modell beschreibt wie es dazu kommt, dass die Wahrscheinlichkeit aggressiven Verhaltens bei Kindern steigt und gleichzeitig die elterliche Kontrolle darüber sinkt (Granic und Patterson, 2006). Wenn Eltern auf Verstöße ihrer Kinder mit überzogenen Drohungen, welche im ungünstigsten Fall auch noch inkonsistent erfolgen reagieren wird das unerwünschte Verhalten beim

Kind verstärkt. Das Kind lernt nämlich, dass die Drohung nicht in die Realität umgesetzt wird. Sein Verhalten wird negativ verstärkt, da der unerwünschte Stimulus für das Kind wegfällt. Die Eltern reagieren auf das zunehmende unfolgsame Verhalten des Kindes mit größerer Negativität und geben ihre Kontrollversuche auf. Mit vermehrten negativen Interaktionen seitens der Eltern geht meist auch eine Abnahme positiver Verstärkung einher. Das Kind erfährt wenig Lob und Aufmerksamkeit, auch wenn es positives Verhalten zeigt. Dadurch wird auch das positive Verhalten des Kindes weniger. Diese Lernerfahrungen aus dem Elternhaus überträgt das Kind später auf andere Situationen (Granic und Patterson, 2006; Pinquart und Silbereisen, 2007).

Heutzutage haben sich biopsychosoziale Modelle durchgesetzt, da monokausale Theorien aggressives Verhalten nicht hinreichend erklären. Problematisch ist beispielsweise, dass manche biologische Risikofaktoren, wie etwa neurologische Schäden durch Alkoholkonsum während der Schwangerschaft erst aus dem Verhalten der Eltern entstehen. Außerdem werden Umwelteinflüsse persönlich unterschiedlich wahrgenommen und beurteilt. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass potentielle Risikofaktoren nicht bei allen Betroffenen zu Verhaltensauffälligkeiten führen (Pinquart und Silbereisen, 2007).

Es gibt zwei Gruppen von Erklärungsansätzen biopsychosozialer Modelle: interaktionistische und transaktionale Modelle. Die interaktionistischen Modelle gehen davon aus, dass biologische, psychische und soziale Aspekte die Entstehung psychischer Störungen wechselseitig beeinflussen. Die transaktionalen Modelle nehmen zusätzlich an, dass diese drei Aspekte einer beständigen Veränderung unterliegen (Pinquart und Silbereisen, 2007).

Das bekannteste interaktionistische Modell ist das Diathese-Stress-Modell. Als Diathese wird eine Vulnerabilität verstanden, welche beispielsweise durch genetische Faktoren entsteht. Das Hinzukommen von entsprechenden Umweltfaktoren macht das Auftreten psychischer Störungen dann wahrscheinlicher (Pinquart und Silbereisen, 2007).

Das soziale Regulationsmodell (Sameroff, 2000) gehört zu den wichtigen transaktionalen Entwicklungsmodellen. Betont werden bei Sameroffs Modell die



Kontinuität der drei biologischen, psychischen und sozialen Aspekte. Am Anfang sind die psychischen Merkmale noch wandelbar. Diese Plastizität nimmt aber mit der Zeit ab und Entwicklungen in eine andere Richtung werden immer schwieriger (Pinquart und Silbereisen, 2007).

Die aktuelle Studienlage geht davon aus, dass das unterschiedliche Ausmaß an aggressivem Verhalten zu etwa 50% durch genetische Einflüsse und zu etwa 50% durch Umweltfaktoren moduliert wird. Die Aggressionsform, die Beurteilungsform des aggressiven Verhaltens (z.B. Selbstbeurteilung, Beobachtung im Labor, Auslegung durch Eltern oder Lehrer) sowie das Lebensalter scheinen das Ausmaß der genetischen und Umwelteinflüsse signifikant zu moderieren. Dahingegen scheinen weder das Studiendesign (z.B. Zwillings- oder Adoptionsstudien) noch das Geschlecht eine Auswirkung auf diese Einflüsse zu haben. Es gibt außerdem Hinweise darauf, dass eine Interaktion von Genen und Umweltfaktoren ( $G \times E$  – *Gene x Environment*) besteht. Die Ergebnisse dieser  $G \times E$  Studien lassen darauf schließen, dass nicht alle Individuen vom selben Ausmaß an Erfahrungen und Exposition beeinträchtigt werden und dass die genetische Prädisposition unterschiedliche Effekte, welche abhängig von den Umweltfaktoren sind, aufweisen kann (Tuvblad und Baker, 2011).

### 2.2.3 Aggressionsformen

Neben den Aggressionstheorien ist es wichtig die verschiedenen Formen von Aggressionen zu schematisieren.

Bereits 1968 klassifizierte Moyer aggressives Verhalten. Seine Stimulus-basierte Klassifikation unterteilt folgende sieben Kategorien und konzentriert sich auf Charakteristika der Tierwelt:

- Räuberische Aggression: stimuliert durch das Vorhandensein eines natürlichen Beuteobjektes
- Aggression zwischen Männchen: stimuliert durch die Gegenwart eines neuen männlichen Artgenossen (Kampf um Status, Dominanz, Weibchen)

## Einleitung

- Angst-induzierte Aggression: stimuliert durch Bedrohung und vorausgehenden Fluchtversuch
- Gereizte Aggression: stimuliert durch das Vorhandensein jeglicher verfügbarer Objekte und gesteigert durch Stressoren wie z.B. Isolation oder Hunger
- Territoriumsaggression: stimuliert durch einen Eindringling im Zuhause oder Territorium eines Bewohners
- Mütterliche Aggression: stimuliert durch einen bedrohlichen Stimulus in der Nähe der Jungtiere
- Instrumentelle Aggression: stimuliert durch jegliche der beschriebenen Situationen, aber bestärkt durch Lernprozesse

Er betont damit die vielfältigen Auslöser und den Kontext, welche aggressivem Verhalten zu Grunde liegen können (Liu, 2004).

Eine andere Einteilung kann nach äußerlich-formalen und nach inhaltlich-motivationalen Aspekten vorgenommen werden.

Bei den äußerlich-formalen Aspekten ist besonders die Unterscheidung von offener und verdeckter Gewalt wichtig. Offene Aggressionen werden körperlich oder verbal ausgetragen. Verdeckte Aggression wird phantasiert (Selg et al., 1997).

Außerdem wird die direkte (physische) und indirekte (soziale) Aggression unterschieden. Die direkte Aggression richtet sich geradewegs gegen das Opfer. Bei der indirekten Aggression erfährt das Opfer die Gewalt auf Umwegen, beispielsweise durch üble Nachrede oder Sachbeschädigung (Crick und Grotpeter, 1996).

Bei einer verschobenen Aggression kann entweder die Form oder das Objekt verändert werden, indem beispielsweise aufgestaute Wut gegen den Vorgesetzten am Partner ausgelassen wird.

Es gibt Unterschiede im aggressiven Verhalten zwischen beiden Geschlechtern, weshalb die männliche und weibliche Aggression differenziert betrachtet werden muss. Im Allgemeinen wird berichtet, dass Männer aggressiver sind als Frauen (Liu,

2004). Studien ergaben, dass Männer häufiger zu direkten (physischen) Aggressionen greifen, wohingegen Frauen eher indirekte (soziale) Aggressionsformen wählen (Hadley, 2003; Crick et al., 2002, Moffitt et al., 2001).

Quinsey und Kollegen (2004) stellten fest, dass die höchste Wahrscheinlichkeit für Kinder und Jugendliche, sich aggressiv zu verhalten oder gewalttätige Verbrechen zu begehen, im Alter von 14 bis 24 Jahren besteht. Dies trifft für beide Geschlechter zu, bei Mädchen tritt dieses Verhalten durchschnittlich zwei Jahre früher auf. Außerdem beobachteten sie, dass Männer wahrscheinlicher brutale aggressive Taten als Frauen begehen.

Jack (1999) interviewte in seiner Studie 60 Frauen verschiedenen Alters, Ethnizität und Klassenzugehörigkeit. Er kam zu dem Ergebnis, dass Frauen ihre Aggression durch Manipulation, Schweigen und übertriebene Höflichkeit maskieren. Sie würden demnach auf Wut und Frustration weniger gewalttätig reagieren als Männer. Diese Bewältigungsmechanismen könnten jedoch auf Dauer zu Depressionen, zerbrochenen Beziehungen oder Betäubungsmechanismen wie Drogenkonsum, oder übermäßigem Essen und Trinken führen (Liu, 2004).

Die Einteilung nach inhaltlich-motivationalen Aspekten unterscheidet die positive und negative Aggression. Gewöhnlich werden Aggressionen als etwas Negatives angesehen, von der Umwelt abgelehnt, und es werden negative Konsequenzen erwartet (Liu, 2004).

Als positive, gesunde Aggressionen können unter anderem solche verstanden werden, welche das Überleben sichern (Ellis, 1976). Ein gewisses Maß an aggressivem Verhalten wird in der Kindheit und Jugend als notwendig erachtet, um Autonomie und eine eigene Identität aufzubauen (Gupta, 1983; Romi und Itskowitz, 1990). Wird menschliche Aggression in die richtigen Bahnen geleitet, kann sie einer Person ermöglichen, ihre Entscheidungen durchzusetzen, dominant und unabhängig zu sein und ihre Umwelt und sich selbst zu beherrschen (Liu, 2004).

Bandura definierte 1973 negative Aggression als ein Verhalten, welches in Körperverletzung oder Sachbeschädigung endet. Atkins und Kollegen (1993) beschrieben es als ein angreifendes Verhalten, welches Mitglieder der selben Spezies schädigt. Negative Aggression wird auch definiert als eine energische

Aktion mit dem Ziel, anderen Lebewesen zu schaden. Darunter fallen auch das Eindringen in das Zuhause oder in das Territorium eines anderen, sowie das Verursachen von finanziellem, physischem und emotionalem Schaden (Moyer, 1968).

Zusätzlich wird häufig die impulsive von der instrumentellen Aggression abgegrenzt. Die impulsive oder reaktive Aggression stellt die wütende oder frustrierte Antwort auf eine reale oder empfundene Bedrohung dar. Diese Art der Aggression ist durch starke Emotionalität, Impulsivität und der Unfähigkeit zur Affektregulation charakterisiert. Sie tritt situationsbezogen auf (Zimbardo und Gerrig, 2008, S.689). Die instrumentelle oder proaktive Aggression ist eine stärker regulierte Art der Aggression und dient als Mittel zum Zweck (Zimbardo und Gerrig, 2008; Tuvblad und Baker, 2011).

Aggressives Verhalten verändert sich außerdem im Laufe eines Lebens. In der frühen Kindheit wird es als normaler Teil des Entwicklungsprozesses angesehen (Greydanus et al., 1992). Kinder, welche sich verbal noch nicht gut mitteilen können, äußern ihre Aggressionen meist physisch. Dazu gehört Verhalten wie Weinen, Schreien, Beißen, Treten, Werfen, Gegenstände werfen oder Wutausbrüche (Achenbach, 1994; Raine et al., 1998a). Letztere häufen sich gewöhnlich um den 18. bis 24. Lebensmonat und werden bis zum fünften Lebensjahr kontinuierlich weniger. Zu diesem Zeitpunkt ist die Aggression meist instrumenteller Art und erfolgt beispielsweise als Auflehnung gegen die elterliche Autorität oder unrealistische Erwartungen der Eltern gegenüber dem Kind (Liu, 2004).

Mit steigender sozialer Interaktion richten sich die Aggressionen auch gegen Gleichaltrige (Greydanus et al., 1992). Ärgern, Mobbing, körperliche Auseinandersetzungen, Tierquälerei und Brandstiftung können auftreten. In der Adoleszenz entwickeln sich gewalttätigere Formen, welche den Gebrauch von Messern und Waffen einschließen. Typisch für die Adoleszenz ist die Zugehörigkeit zu einer delinquenten Subkultur mit Bandenaktivitäten, Schuleschwänzen und gemeinsamem Stehlen (Lopez und Emmer, 2002).

Bei Erwachsenen kann Aggression in Körperverletzung, Raubüberfälle, Vergewaltigung und Mord eskalieren.

Unabhängig vom Alter führen Aggressionen zur Erregung des autonomen Nervensystems (Raine, 1993) und sind Teil des *Fight-or-Flight* Syndroms, welches den Organismus auf körperliche Anstrengungen vorbereitet (Liu, 2004).

### 2.2.4 Messung von Aggressionen

Studien, welche aggressives Verhalten erforschen, wenden verschiedene Methoden an um Aggressionen zu beurteilen. Eine der bekanntesten ist die Beurteilungsskala, welche durch die Eltern oder Lehrer ausgefüllt wird, wie beispielsweise die *Child Behavior Checklist* (Achenbach, 1994). Eine andere Methode ist die Selbstbeurteilung per Fragebogen, welcher verschiedene aggressive Einstellungen und Verhaltensweisen abfragt. International ist der Buss-Durkee Hostility Inventory (Buss und Durkee, 1957) der wohl bekannteste Fragebogen zur Messung von Aggressionen. Der FAF (Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren) wird im deutschsprachigen Raum häufig angewandt. Eine weitere Alternative zu den genannten Methoden ist die Bewertung von Aggressionen durch Beobachter (Liu, 2004).

### 2.2.5 Psychologische Einflüsse

Nach dem Frustrations-Aggression-Prinzip, welches bei den Aggressionstheorien bereits vorgestellt wurde, kann durch Frustration Wut entstehen, welche Aggressionen auslösen kann. Frustration kann beispielsweise durch das Behindern der Verwirklichung von Zielen entstehen.

Außer Frustrationen können auch andere aversive Ereignisse zu feindseligem Verhalten führen. Anderson und Anderson (1984) zeigten, dass Gewaltverbrechen an heißen Tagen häufiger vorkommen. Weitere Auslöser können Schmerzen, Beleidigungen, Hitze, Menschenansammlungen und Ablehnung sein (Myers, 2008, S.667).

Außerdem kann feindseliges Verhalten erlernt werden. Die Wahrscheinlichkeit aggressiv zu reagieren steigt, wenn die Erfahrung gezeigt hat, dass aggressives Verhalten sich auszahlt. Lernt ein Kind, dass es durch seine Aggressionen andere

Kinder einschüchtern kann, handelt es in Zukunft möglicherweise noch aggressiver (Myers, 2008, S.668).

Episodische und impulsive Aggression kann auch im Rahmen von Demenz, Substanzabhängigkeiten und Persönlichkeitsstörungen, wie der Borderline- und Antisozialen Persönlichkeitsstörung auftreten. 47% der Männer und 21% der Frauen, welche gewalttätige Angriffe verübten, leiden an einer antisozialen Persönlichkeitsstörung (Siever, 2008; Fazel und Danesh, 2002).

### 2.2.6 Soziokulturelle Einflüsse

Das soziokulturelle Umfeld beeinflusst den Umgang mit gewalttätigem Handeln und prägt das menschliche Verhalten.

Schon 1963 zeigte Milgram in seinen Experimenten, dass Menschen in bestimmten Situationen dazu gebracht werden können aggressiv und gewalttätig zu handeln. Das Vorhandensein einer strikten Autorität und fehlender persönlicher Verantwortung kann zu solch einem Verhalten führen. Jedoch zeigen nicht alle Individuen das gleiche Ausmaß an aggressiven Tendenzen. In Milgrams Versuch wurden die Probanden („Lehrer“) angeleitet einen Schauspieler („Schüler“) für falsche Antworten mit sich steigenden Elektroschocks zu bestrafen. 65% der Teilnehmer folgten der Anweisung den finalen, massiven 450 Volt Schock zu verabreichen. Die übrigen 35% folgten dieser Anweisung nicht.

Auch das Stanford Gefängnis Experiment zeigte, dass eine Neigung zu aggressivem Handeln in Situationen, in denen eine legitimierte Ideologie und eine mächtige Autorität vorherrscht, ausgelöst werden kann (Milgram, 1963; Haney et al., 1973; Tuvblad und Baker, 2011).

Deindividuation stellt eine weitere Ursache von Aggressionen dar. Menschen lassen sich leichter zu Gewalttaten hinreißen, wenn sie Teil einer Masse sind. Zahlreiche Zwischenfälle durch Hooligans stellen ein Beispiel hierfür dar (Myers, 2008, S. 667).

Je nach Kultur wird aggressives Verhalten unterschiedlich bewertet. In den USA wurden die Unterschiede zwischen Gewalttaten und kultureller Herkunft untersucht.

Abkömmlinge von irischen und schottischen Hirten waren dreimal häufiger an Morden beteiligt, als Weiße, die von Puritanern, Quäkern oder niederländischen Bauern abstammten. Außerdem sprachen sie sich vermehrt für die körperliche Züchtigung bei Kindern und unkontrollierten Waffenbesitz aus. Die Kultur dieser Hirten betonte die Mannesehre, den Schutz der Herde durch Waffengebrauch und die Zwangsversklavung (Myers, 2008, S.668; Nisbett und Cohen, 1996).

Cohen und Kollegen (1996) untersuchten weiße, männliche Studenten, welche in den Nord- oder Südstaaten aufwuchsen. Sie führten Experimente durch, in welchen die Studenten angerempelt und als „Arschloch“ bezeichnet wurden. Die Südstaatler reagierten deutlich stärker darauf, als die Nordstaatler, welche relativ unberührt blieben. Sie fürchteten sich mehr um ihren männlichen Ruf, waren stärker erregt, was sich in erhöhten Werten von Cortisol und Testosteron widerspiegelte, und zeigten eine stärkere Neigung zu aggressivem und dominantem Verhalten.

Ein Zusammenhang zwischen Aggression und minimaler Beteiligung des Vaters an der Erziehung wurde ebenfalls festgestellt. Gewalt und feindseliges Verhalten kommt gehäuft in Familien und Kulturen vor, in denen der Vater wenig zur Erziehung beiträgt (Triandis, 1994).

Nach Ereignissen, wie Amokläufen an Schulen oder terroristischen Anschlägen, beginnt häufig die Frage nach dem Einfluss der Medien auf solche Taten. Bereits 1975 lagen genügend wissenschaftliche Hinweise vor, dass Gewalt in den Medien vermehrt aggressives Verhalten auslöst. Dies konnte auch für Gewalt verherrlichende Videospiele gezeigt werden (Bushman und Anderson, 2001).

Bei Längsschnittstudien zeigte sich außerdem ein Zusammenhang zwischen früherer wiederholter Exposition von Gewalt im Fernsehen und späterem aggressivem und kriminellen Verhalten (Bushman und Anderson, 2002).

### 2.2.7 Neuronale Einflüsse

Beim Menschen werden Gefühle durch einen komplexen Schaltkreis reguliert, welcher aus dem Präfrontalcortex, dem anterioren Gyrus cinguli, der rechten

posterioren Hemisphäre, der Insula und weiterer subkortikaler Strukturen wie den Amygdala, dem Hippocampus, dem Thalamus sowie dem dem ventralen Striatum zusammengesetzt wird. Die Funktion und Struktur dieses Schaltkreises unterliegt sowohl genetischen Einflüssen, als auch Umwelteinflüssen (Davidson et al., 2000; Bufkin, 2005).

Bereits 1868 beschrieb Harlow einen klinischen Fall, welcher richtungsweisend für die weitere Forschung auf diesem Gebiet war. Phineas Gage, ein Vorarbeiter, erlitt durch einen Unfall eine fokale Schädigung im Frontalcortex (Bufkin, 2005). Eine Eisenstange bohrte sich von unten durch seine linke Wange durch den Schädel. Phineas Gage überlebte diesen schweren Unfall, sein Charakter veränderte sich jedoch. Er zeigte sich respekt- und verantwortungslos. Außerdem umging er soziale Konventionen. Später konnte mit bildgebenden Verfahren festgestellt werden, dass insbesondere ventromediale und orbitofrontale Gebiete verletzt wurden (Bufkin, 2005).

Heutzutage können regionale Gehirnfunktionen mit Hilfe struktureller und funktioneller bildgebender Verfahren, wie der SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie), der PET (Positronen-Emissions-Tomographie), der MRT (Magnetresonanztomographie) und der fMRT (funktionelle MRT) mit einer hohen Sensitivität und Genauigkeit untersucht werden.

### **Präfrontale Dysfunktion**

Der Präfrontalkortex besteht aus mehreren Sektoren, darunter der ventromediale Cortex und der orbitofrontale Cortex (OFC). Zahlreiche SPECT- und PET- Studien berichteten über Defizite im Präfrontal- und Frontallappen bei aggressiven, gewalttätigen und antisozialen Probanden im Vergleich zu gesunden und nicht-aggressiven Vergleichsgruppen. Untersuchungen des medialen Präfrontalcortex ergaben bei aggressiven Probanden eine signifikant niedrigere Aktivität im OFC, im anterioren medialen Cortex, im medialen Frontalcortex und im superioren Frontalcortex (Bufkin, 2005).

Störungen der präfrontalen Funktion könnten impulsive, aggressive Menschen dazu bringen, Situationen als bedrohlich und potentiell gefährlich fehl zu deuten. Dies wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit, gegen die wahrgenommene Bedrohung



mit gewalttätigem Verhalten zu reagieren und stellt aber lediglich eine Disposition zu aggressivem Verhalten dar. Zusätzliche Umweltfaktoren, psychologische und soziale Einflüsse modulieren das Verhalten entsprechend (Bufkin, 2005).

Eine präfrontale Dysfunktion ist jedoch nicht spezifisch für aggressives Verhalten sondern findet sich auch bei Depressionen, allerdings in umschriebeneren Arealen, als bei aggressiven Personen (Bufkin, 2005).

### **Dysfunktion im Temporallappen**

Besonders im linksseitigen medialen Temporallappen wurde eine reduzierte Aktivität bei aggressiven und/ oder gewalttätigen Probanden beobachtet (Bufkin, 2005). Bei Untersuchungen des medialen Temporallappens, welcher subkortikale Strukturen, wie die Amygdala, den Hippocampus und die Basalganglien einschließt fanden sich Störungen bei aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen. Eine übermäßige subkortikale Aktivität, besonders der rechten Hemisphäre konnte festgestellt werden. Teilweise fand sich eine generalisierte Verminderung der subkortikalen Aktivität (Bufkin, 2005). Dabei berichteten Studien, welche mit Hilfe der MRT durchgeführt wurden über Unregelmäßigkeiten im Temporallappen, wie asymmetrische Gyri in der temporoparietalen Region (Wong et al., 1997), reduziertem Volumen in anteroinferioren Bereichen (Tonkonogy, 1991), gesteigertem linksseitigen Volumen (Woermann et al., 2000) und Pathologien der Amygdala (Elst et al., 2000).

### **Gleichgewicht zwischen Präfrontalcortex und subkortikalen Strukturen**

Zahlreiche Studien fanden heraus, dass ein erniedrigtes Verhältnis der präfrontalen Funktion zur subkortikalen Aktivität eine Prädisposition zu aggressivem Verhalten darstellt (Abercrombie et al., 1996).

Siever (2008) schlägt ein Modell vor, nachdem Aggressionen von den kortikalen Strukturen (orbitaler Frontalcortex und anteriorer Gyrus cinguli) abgebremst werden und vom limbischen System (besonders der Amygdala) getriggert werden.

Die Aktivität dieser Hirnstrukturen kann durch Neuromodulatoren verändert werden. Die Neigung zu aggressivem Verhalten steigt sowohl durch einen erniedrigten Serotoninspiegel als auch durch erhöhte Werte von Dopamin und Noradrenalin in

kortikalen Strukturen. Das limbische System wird durch erniedrigte Werte von GABA und/ oder erhöhte Glutamat- und Acetylcholinwerte verstärkt aktiviert. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit aggressiv zu reagieren (Siever, 2008).

Raine und seine Forschungsgruppe untersuchten Unterschiede zwischen affektiver, impulsiver und geplanter, räuberischer Aggression. Affektive Mörder hatten eine niedrigere präfrontale Funktion links- und rechtsseitig bei höherer rechtshemisphärischer subkortikaler Funktion. Gleichzeitig fand sich ein niedrigeres Verhältnis von rechtsseitiger präfrontaler zu subkortikaler Aktivität. Im Gegensatz dazu zeigten räuberisch planende Mörder lediglich eine deutlich überhöhte rechtsseitige subkortikale Aktivität bei unauffälliger präfrontaler Funktion (Raine et al., 1998b).

Das Forschungsteam um Meyer-Lindenberg untersuchte die Auswirkungen des MAOA-uVNTR Polymorphismus auf Gehirnfunktionen und -strukturen. Untersucht wurde eine große Anzahl gesunder Freiwilliger mit Hilfe des MRT. Die Variante MAOA-L (2,3 oder 5 Kopien), welche eine niedrigere Enzymexpression zur Folge hat, wurde bereits mit einem erhöhten Risiko für gewalttätiges Verhalten assoziiert (Caspi et al, 2002). Meyer-Lindenbergs Studie zeigte, dass das limbische System bei der MAOA-L-Variante stark verkleinert ist. Außerdem stellten sie eine Überreaktion der Amygdala bei emotionaler Erregung fest, welche mit erniedrigter regulatorischer Reaktivität des präfrontalen Cortex einherging (Meyer-Lindenberg et al., 2006).

### 2.2.8 Genetische Einflüsse

#### **Zwillings- und Adoptionsstudien**

Der Untersuchung des genetischen Einflusses auf aggressives Verhalten in Form von Zwillingsstudien liegen folgende Überlegungen zugrunde: Monozygote oder eineiige Zwillinge sind genetisch annähernd identisch. Dizygote oder zweieiige Zwillinge haben zu durchschnittlich 50% das gleiche Erbgut, wie normale Geschwister. Es wird davon ausgegangen, dass beide Zwillingsstypen größtenteils den gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt sind. Werden beide Typen verglichen,

lässt sich abschätzen wie hoch der erbliche Einfluss auf ein bestimmtes Verhalten ist (DiLalla, 2002).

Um die Ähnlichkeiten zu vergleichen, wird die phänotypische Varianz in additive genetische Faktoren, gemeinsame Umweltfaktoren und in nicht geteilte Umweltfaktoren aufgeteilt. Gemeinsame Umweltfaktoren beziehen sich dabei auf nichtgenetische Einflüsse, welche zu Ähnlichkeiten bei Zwillingspaaren führen. Nichtgeteilte Umweltfaktoren dagegen sind die individuellen Erfahrungen, welche für das unterschiedliche Ausmaß von aggressivem Verhalten bei Geschwistern verantwortlich sind. Außerdem können genetische Einflüsse additiv (z.B. durch Addierung von Alleleffekten an mehreren Genorten) oder nicht additiv (z.B. durch Dominanz oder Epistase) sein (Tuvblad und Baker, 2011).

Mit Hilfe von Adoptionsstudien kann ebenfalls untersucht werden, in welchem Ausmaß sich genetische und Umwelteinflüsse auf ein bestimmtes Verhalten auswirken. Dazu wird die Korrelation von adoptierten Geschwistern mit der Korrelation von biologischen Geschwistern verglichen. Ähnlichkeiten zwischen adoptierten Geschwistern weisen auf gemeinsame Umweltfaktoren als Ursache hin. Dahingegen wird das Ausmaß, welches die Ähnlichkeiten unter biologischen, das der adoptierten Geschwister übersteigt, als Hinweis für erbliche genetische Einflüsse angesehen (Tuvblad und Baker, 2011; Plomin et al., 2001).

Miles und Carey (1997), Rhee und Waldman (2002), Burt (2009) sowie Tuvblad und Baker (2011) führten Metaanalysen über Zwillings- und Adoptionsstudien, welche aggressives und antisoziales Verhalten untersuchen, durch.

Miles und Carey (1997) verglichen 24 Studien. Erbliche Einflüsse erklärten etwa 50% der gesamten Varianz aggressiven Verhaltens und die nichtgeteilten Umweltfaktoren die restlichen 50%.

Rhee und Waldman (2002) bewerteten 51 Studien über Kriminalität, Delinquenz, Psychopathie, Verhaltensstörungen und aggressives Verhalten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Genetische Faktoren erklärten 41% der Varianz in antisozialem Verhalten, 16% wurden durch gemeinsame Umweltfaktoren und 43% durch nichtgeteilte Umweltfaktoren verursacht. Rhee und Waldman fanden

außerdem signifikante nicht additive genetische Einflüsse auf antisoziales Verhalten.

Eine neuere Metaanalyse von Burt (2009) untersuchte antisoziales Verhalten bei Kindern und Jugendlichen. Er schloss dabei 19 Studien zu aggressivem antisozialen Verhalten ein. Burt kam zu dem Ergebnis, dass 65% der Varianz durch Vererbung, 5% durch gemeinsame Umweltfaktoren und die übrigen 30% durch nichtgeteilte Umweltfaktoren zu erklären seien.

Tuvblad und Baker (2011) gingen in ihrer Metaanalyse auf 37 Zwillings- und Adoptionsstudien ein. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass etwa 50% der Varianz aggressiven Verhaltens durch genetische Einflüsse zu erklären sei und etwa 50% durch nichtgeteilte Umweltfaktoren.

Interessanterweise kamen alle diese Studien zu dem Ergebnis, dass genetische Faktoren eine große Rolle spielen. Gemeinsame Umweltfaktoren hingegen scheinen wenig Einfluss zu haben. Ähnlichkeiten zwischen Familienmitgliedern in aggressivem und antisozialem Verhalten sind also primär Ausdruck geteilter Gene und nicht geteilter Umwelteinflüsse (Tuvblad und Baker, 2011).

Hampel und Selg (1975) stellten fest, dass Aggressionen alters- und geschlechtsabhängig sind. In höherem Lebensalter und bei Frauen werden niedrigere Werte in der Summe der Aggressivität, welche sich aus Erregbarkeit, spontaner und reaktiver Aggressivität zusammensetzt, erreicht. Die Ätiologie aggressiven Verhaltens ist dennoch bei beiden Geschlechtern ähnlich. Das heißt dieselben Gene und Umweltfaktoren können die unterschiedlich stark ausgeprägten aggressiven Tendenzen innerhalb des Geschlechts erklären (Moffit et al., 2001; Rutter et al. 2003; Tuvblad und Baker, 2011).

Tuvblad und Baker (2011) schlüsselten die einzelnen Zwillingsstudien nach dem Alter auf. Insgesamt stellten sie fest, dass die Bedeutung von genetischen Einflüssen im Laufe eines Lebens zunimmt wohingegen der Einfluss der gemeinsamen Umweltfaktoren nachlässt. Auch Burt (2009) zeigte, dass genetische Einflüsse von 55,2% im Alter von 1-5 Jahren auf 62,9% im Alter von 11-18 Jahren anstiegen. Die gemeinsamen Umwelteinflüsse sanken dagegen von 18,7% bei 1-5 Jährigen auf 2,7% bei 11-18 Jährigen. Dieses Muster steigender genetischer

Einflüsse und sinkender gemeinsamer Umwelteinflüsse findet sich relativ häufig bei Persönlichkeitsmerkmalen und kognitiven Fähigkeiten (Burt, 2009).

Zu beachten bleibt außerdem, dass auch die Beurteilungsverfahren aggressiven Verhaltens je nach Alter variieren (Tuvblad und Baker, 2011). Bei Kindern wird häufig durch Eltern oder Lehrer Bericht erstattet. Bei Jugendlichen und Erwachsenen kommt eher die Selbstbeurteilung zum Einsatz. Dadurch können Ergebnisse verfälscht werden, in dem sie z.B. im Sinne der sozialen Erwünschtheit beantwortet werden. Tatsächlich hängt die Korrelation aggressiven Verhaltens davon ab, wie und von wem dieses beurteilt wird. Bei Selbstbeurteilung wird die Erblichkeit aggressiven Verhaltens auf 40% und die nichtgeteilten Umwelteinflüsse auf 60% der Varianz geschätzt. Bei der Beurteilung durch Lehrer liegt die Erblichkeit bei 54%, gemeinsame Umwelteinflüsse bei 6% und nichtgeteilte Umwelteinflüsse bei 40% der Varianz. Wurde das aggressive Verhalten durch die Eltern oder Pfleger beurteilt lag die Erblichkeit bei 54%, gemeinsame Umwelteinflüsse bei 17% und die nichtgeteilten Umwelteinflüsse bei 29%. Somit lag bei der Beurteilung von Eltern/Pflegern der Anteil des familiären Einflusses (Vererbung und gemeinsame Umweltfaktoren) mit 71% am höchsten (Tuvblad und Baker, 2011).

Baker und Kollegen (2008) untersuchten reaktive und proaktive Aggression bei 9 bis 10 jährigen Jungen. Sie differenzierten dabei nach der Beurteilungsart und stellten fest, dass Gene und gemeinsame Umweltverhältnisse bei der Beurteilung durch Lehrer und Eltern wichtig waren. Bei der Selbstbeurteilung hingegen waren nur genetische Einflüsse von Bedeutung.

In Zwillings- und Adoptionsstudien wurden verschiedene Arten von aggressivem Verhalten untersucht und es ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen reaktiven und proaktiven Formen sowie zwischen direkten und indirekten Formen. Es ist daher wahrscheinlich, dass den unterschiedlichen Aggressionsarten verschiedene Ursachen zugrunde liegen (Tuvblad und Baker, 2011).

Bei reaktiven und proaktiven Formen wurde festgestellt, dass deren Ursache hauptsächlich in genetischen und in nichtgeteilten Umwelteinflüssen liegt. Die genetische Korrelation liegt aber unter 1,0 und weist daraufhin, dass eine

genetische Spezifität für die zwei Aggressionsarten bestehen muss (Tuvblad und Baker, 2011). Die Longitudinalstudie von Tuvblad et al. lässt vermuten, dass defensive Reaktionen eher durch Umwelteinflüsse beeinflusst werden, wohingegen proaktive Formen eher genetisch bedingt sind (Tuvblad et al, 2009).

Indirekte Aggressionen wurden im Gegensatz zu direkteren Formen mehr auf gemeinsame Umweltfaktoren zurückgeführt. Dies zeigte sich aber nur bei Beobachtung durch die Eltern und nicht bei Selbstbeurteilung. (Tackett et al, 2009)

Brendgen und Kollegen untersuchten Zwillinge und trennten zwischen indirekter und direkter Aggression. Für beide Aggressionsarten wurden Effekte durch Umweltfaktoren gefunden. Genetische Faktoren zeigten jedoch einen stärkeren Einfluss auf physische Aggressionen (Brendgen, 2005).

Auch in anderen Studien, welche multifaktorielle Testverfahren zur Messung von Aggressionen verwendeten wie den *BDHI* (*Buss–Durkee Hostility Inventory*) ergaben sich Hinweise auf eine Variabilität der Erbllichkeit zwischen den Subskalen. Beispielsweise zeigte sich die geringste Erbllichkeit mit 28% für „indirekte Feindseligkeit“ in einer Studie von Coccaro und Kollegen (1997a). Die Erbllichkeit lag bei Verbalen Aggressionen um 47% und bei Körperverletzungen um 40%.

Dahingegen fanden Cates et al. (1993) keinen genetischen Einfluss auf Körperverletzungen, dafür aber eine starke Erbllichkeit für verbale (78%) und indirekte Feindseligkeit (70%).

### **Kopplungs- und Assoziationsstudien**

In der genetischen Epidemiologie werden zwei Verfahren zur Identifikation von Kandidatengenen angewandt: Kopplung und Assoziation. Beide Ansätze messen eine Abweichung von der unabhängigen Vererbung nach dem Mendelschen Gesetz. Unter Kopplung versteht man die überdurchschnittlich häufige Vererbung von DNA-Sequenzen an bestimmten Loci, welche nahe zusammen auf einem Chromosom liegen, da diese mit geringerer Wahrscheinlichkeit durch Rekombination getrennt werden. Liegt eine Assoziation vor, kommen spezifische Gene häufiger als durch Zufall zu erklären bei Erkrankten im Gegensatz zu Nichterkrankten vor. (Böddker und Ziegler, 2000)

In der klassischen Assoziationsstudie wird eine Gruppe mit dem gesuchten Phänotyp mit einer Gruppe ohne diesen Phänotyp in einer Fall-Kontrollstudie auf das Vorliegen eines bestimmten Allels oder Genotyps verglichen. Dabei muss beachtet werden, dass die Kausalität eines gefundenen Zusammenhangs durch Folgestudien bewiesen werden muss.

Genomweite Assoziationsstudien untersuchen hunderte SNPs (*Single nucleotide polymorphisms*) und testen tausende Probanden. Dadurch können auch die genetischen Einflüsse auf komplexe Erkrankungen oder Merkmale untersucht werden (Manolio, 2010). SNPs stellen die größte Form von Sequenzvariationen im Genom dar und repräsentieren 90% aller menschlichen DNA Polymorphismen. Sie haben die Mikrosatelliten als Marker der Wahl in großen Studien am Menschen in den letzten Jahren abgelöst (Varela und Amos, 2010).

Eine große Assoziationsstudie mit 566 Probanden untersuchte vier SNPs im 5-HT2A Gen auf einen Zusammenhang mit aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen und Suizid (Giegling, 2006). Dabei fand sich eine Assoziation mit CC-Homozygoten des SNP rs6311 und Berichten über aggressives Verhalten.

Ein weiteres Beispiel für eine Assoziationsstudie stellt die Untersuchung des Tryptophan-Hydroxylase Gens bei 251 Probanden durch Manuck und Kollegen (1999) dar. Im Intron 7 findet sich ein Polymorphismus mit einer Adenin-Cytosin-Transversion. Das Vorhandensein eines U-Allels (Adenin) war positiv mit höheren Aggressionswerten und unprovoked Wut assoziiert.

### 2.2.9 Biochemische Einflüsse

Bei der Erforschung der Entstehung und Modulation aggressiven Verhaltens wurde der Einfluss verschiedenener Neurotransmitter, wie Acetylcholin, Glutamat und GABA (Gamma-Aminobuttersäure) sowie der Einfluss von Hormonen, wie Vasopressin, Oxytocin, Kortisol, Katecholaminen und Testosteron untersucht. Auch Opiate wurde insbesondere mit Autoaggressionen in Zusammenhang gebracht. Erhöhte Werte von Met-Enkephalin fanden sich bei selbstverletzendem Verhalten, wohingegen Opiatantagonisten dieses hemmten (Coid et al., 1983; Symons et al., 2004; Siever, 2008).

### **Vasopressin**

Zahlreiche Tierstudien zeigen, dass durch die Blockade von Vasopressin  $V_{1A}$ -Rezeptoren Aggressionen unterdrückt werden können (Ferris et al., 2008). Bei Hamstern wurde gezeigt, dass deren aggressives Verhalten nach Injektion von AVP (Arginin-Vasopressin) in den anterioren oder ventrolateralen Hypothalamus steigt (Ferris und Potegal, 1988). Die Behandlung mit einem AVP-Rezeptor Antagonisten dagegen im anterioren Hypothalamus hemmt Aggressionen zwischen den Hamstern (Ferris et al., 1997). Es wird angenommen, dass eine Beziehung zwischen Vasopressin und Serotonin im ZNS besteht, welche aggressives Verhalten moduliert (Ferris et al., 1997; Siever, 2008). Ein Anstieg der Serotoninaktivität kann die zentrale Vasopressinkonzentration reduzieren (Ferris und Delville, 1994; Siever, 2008).

Coccaro und Kollegen (1998) führten eine Studie mit 26 Probanden durch, welche an einer Persönlichkeitsstörung litten. Die AVP Werte im Liquor korrelierten direkt mit der Aggressionsanamnese und zwischenmenschlichen Aggressionen (Coccaro et al., 1998; Enserink, 2000).

### **Acetylcholin**

Eine abnormale cholinerge Aktivität kann zur Hyperaktivität subkortikaler limbischer Regionen, Dysphorie und Gereiztheit führen. Dadurch kann wiederum aggressives Verhalten getriggert werden (Siever, 2008).

Der Acetylcholinesteraseinhibitor Physostigmin verstärkt eine depressive Stimmungslage bei Patienten mit affektiven Störungen. Bei Borderline Patienten fanden sich nach dessen Gabe ebenfalls erhöhte Werte in Depressionsscores, Erhöhte Werte korrelierten ebenfalls mit affektiver Instabilität (Steinberg et al., 1997; Siever, 2008).

### **Glutamat und GABA**

Durch ein Ungleichgewicht des Glutamat-GABA-Systems kann ebenfalls eine Hyperaktivität subkortikaler limbischer Strukturen hervorgerufen werden. Modulatoren an GABA-A Rezeptoren können Aggressionen verstärken, wobei



Tiagabin, welches die Wiederaufnahme von GABA (Gamma-Aminobuttersäure) hemmt, diese abschwächen (Fish et al., 2002; Lieving et al., 2007; Siever, 2008). Somit kann eine reduzierte Aktivität von GABA Rezeptoren Aggressionen verstärken. Denselben Effekt hat dagegen eine gesteigerte Aktivität von Glutamat und es wird deutlich wie wichtig das Gleichgewicht zwischen beiden Systemen ist, um aggressives Verhalten zu kontrollieren (Lumley et al., 2004; Hrabovszky et al., 2005; Siever, 2008).

### **Oxytocin**

Oxytocin reduziert die Aktivität der Amygdala beim Menschen (Kirsch et al., 2005). Ein Defizit an Oxytocin könnte zu Feindseligkeit, Angst und Misstrauen führen, welche Voraussetzungen für das Auftreten von Aggressionen sind (Siever, 2008). Tatsächlich zeigen Oxytocin-Knockout-Mäuse übertriebenes aggressives Verhalten (Ragnauth et al., 2005) und es konnte eine negative Korrelation der Oxytocinkonzentration im Liquor mit aggressivem Verhalten gefunden werden (Siever, 2008).

### **Kortisol**

Das Forschungsteam um McBurnett hat den Einfluss von Kortisol auf aggressives Verhalten untersucht. Frühere Studien assoziierten aggressive Symptome bei Kindern und Erwachsenen mit einer abnormalen peripheren Reaktion auf Stress. Die periphere Messung von Kortisol im Speichel könnte die individuellen Unterschiede in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse widerspiegeln, welche dem Hang zu Aggression, Sozialisation und Stressanpassung zugrunde liegen.

Die Forscher evaluierten 38 Jungen im Schulalter und maßen die Kortisolspiegel im Speichel. Es zeigte sich, dass niedrige Kortisolwerte mit bleibender und früh beginnender Aggression assoziiert waren. Wenn an beiden Untersuchungsdaten erniedrigte Werte erhoben wurden, ergaben sich sogar dreifach erhöhte Werte in der Evaluation der Aggression, als bei Jungen, welche höhere Kortisolwerte hatten. Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass eine niedrige Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit schwerer, bleibender

Aggression bei männlichen Kindern und Jugendlichen assoziiert ist (McBurnett et al., 2000).

### **Testosteron**

Männer im reproduktiven Alter zeigen eine erhöhte Assoziation zu Aggressionen als andere Alters- und Geschlechtskategorien (Archer, 2004). Darüberhinaus liegen Studienergebnisse vor, welche Testosteron eine Rolle bei der Aggressionskontrolle bei verschiedenen Tierarten zuschreiben, wobei aber bedeutsame Unterschiede zwischen den untersuchten Spezies vorliegen (Archer, 1988).

Die Untersuchung dieses Zusammenhangs beim Menschen gelangte zum Konsensus dass eine schwache inkonsistente Assoziation zwischen dem Testosteronlevel und Aggression vorliege (Albert, 2004). Die Gabe von Testosteron an Probanden erhöhe nicht typischerweise deren aggressives Potential (O'Connor et al., 2001, 2004; Archer, 2004).

### **Katecholamine**

In zahlreichen Tierstudien konnte ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten zentralen noradrenergen oder dopaminergen Aktivität und aggressivem Verhalten gefunden werden (Volavka et al., 2004). Außerdem ist bekannt, dass Drogen, wie Amphetamine und Kokain, welche die zentrale dopaminerge Übertragung steigern, Psychosen mit aggressivem Verhalten hervorrufen können (Volavka et al., 2004).

Das dopaminerge System ist beteiligt an der Auslösung und Motivation von Verhalten, sowie an der Belohnungsverarbeitung. Darüber hinaus reguliert es aggressives Verhalten. In Tierstudien wurde ein hyperaktives Dopaminsystem mit erhöhter impulsiver Aggression assoziiert. Beim Menschen wurde das dopaminerge System mit der Erkennung und Erfahrung von Aggressionen in Verbindung gebracht (Seo et al., 2008).

Lawrence und Kollegen (2002) untersuchten gesunde männliche Probanden und gaben ihnen den D2-Rezeptor-Antagonisten Sulpirid. Die Probanden zeigten daraufhin Einschränkungen in der Erkennung ärgerlicher Gesichtsausdrücke. Andere Emotionen konnten weiterhin an der Mimik erkannt werden (Lawrence et al., 2002).

Medikamentös veränderte Dopaminlevel bewirken eine Zunahme oder Abnahme aggressiven Verhaltens. Neuroleptika, welche über D2-Rezeptoren wirken verringerten das Ausmaß an Ärger bei aggressiven Patienten (Brizer, 1988).

Auch atypische Neuroleptika wie Risperidon, Clozapin und Olanzapin waren bei der Behandlung impulsiver Aggressionen wirksam (Seo et al., 2008).

Medikamente, welche die noradrenerge Aktivität vermindern, wie zum Beispiel Propranolol zeigen antiaggressive Effekte beim Menschen (Volavka et al., 2004).

### 2.2.10 Serotonin und Aggression

Serotonin stellt einen häufig untersuchten Transmitter dar, welcher neben Aggressionen auch in Zusammenhang mit Depression, Suizid und Essstörungen gebracht wurde.

#### **Tryptophan-Hydroxylase**

Die Tryptophan-Hydroxylase (TPH) ist das Schlüsselenzym der Serotoninbiosynthese und entscheidet über deren Geschwindigkeit. Das TPH-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 und enthält eine Adenin-Cytosin Transversion im Intron 7. Die beiden Allele dieses Polymorphismus werden als U (Adenin) und L (Cytosin) bezeichnet. Das U-Allel zeigt eine niedrigere Prävalenz. Manuck und Kollegen (1999) untersuchten den Zusammenhang von feindlichem Verhalten und einem Polymorphismus eines Introns des Tryptophan-Hydroxylase-Gens.

Die Studienergebnisse zeigten, dass Personen, welche mindestens ein U-Allel der TPH haben, signifikant höhere Aggressionswerte erzielen und mehr zu unprovozierter Wut neigen. Träger des U-Allels berichteten auch häufiger darüber ihre Wut offen zum Ausdruck zu bringen als Homozygote Träger des L-Allels (Manuck et al., 1999).

#### **Konzentration von Plasmapolaktin nach Fenfluramingabe**

Fenfluramin ist ein Medikament, welches die serotonerge Neurotransmission fördert indem es die Serotoninausschüttung induziert, die Wiederaufnahme hemmt und möglicherweise postsynaptische Serotoninrezeptoren aktiviert. Die Stimulation von

Serotoninrezeptoren im Hypothalamus fördert die Freisetzung von Plasmaprolaktin (PRL) aus der Hypophyse. Somit kann durch die Messung der zirkulierenden PRL Konzentration, die Serotoninreaktivität der Hypothalamus- Hypophysen- Achse beurteilt werden (Manuck et al., 2002).

Bereits 1989 veröffentlichten Coccaro und Kollegen eine Studie, welche den Zusammenhang zwischen der Gabe des Serotoninagonisten Fenfluramin und dem Anstieg der Plasmaprolaktinkonzentration untersuchten. Bei Patienten, welche antisoziale und gemischte Persönlichkeitsstörungen hatten, wurde ein abgeschwächter Plasmaprolaktinanstieg beobachtet (Coccaro et al., 1989).

Außerdem korrelierte der Prolaktinanstieg negativ mit der Lebensgeschichte in Bezug auf Aggression und selbstbeschriebener Erregbarkeit, Angriffsbereitschaft und Impulsivität (Manuck et al., 2002).

Manuck und sein Team führten eine Studie durch, um den Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten und zentralnervöser Serotoninfunktion zu untersuchen. Dazu maßen sie den Plasmaprolaktinanstieg nach Gabe einer standardisierten Fenfluraminmenge. Somit sollte die zentrale Serotoninreaktivität beurteilt werden. An der Studie nahmen 118 gesunde Männer teil. Mit Hilfe des LHA-Interviews (Brown–Goodwin/Coccaro Life History of Aggression Interview) wurden die Probanden nach aggressivem und antisozialem Verhalten in ihrem Leben befragt.

Der Fenfluramin-induzierte PRL Höchstwert war niedriger bei Probanden, deren Aggressionswerte oberhalb des Medians lagen. Gleichermaßen verhielten sich die Spitzenwerte des PRL spiegelbildlich zu den Werten aus dem LHA-Interview (Manuck et al., 2002).

### **Serotoninrezeptoren und Aggression**

Die bisherige Studienlage schreibt den verschiedenen Serotoninrezeptoren eine Rolle bei zahlreichen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen zu. Dazu gehören insbesondere affektive Störungen, neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer Demenz, Ängstlichkeit, Migräne, Essstörungen, ADHS und Schizophrenie (Charnay und Léger, 2010). Aggressives Verhalten wurde mit den Rezeptoren 5-HT<sub>1A</sub> bei Nagetieren und Marmosetten (Cervantes et al., 2010;

Aubert et al., 2013), 5-HT<sub>2A</sub> (Coccaro et al., 1997b; Sakaue et al., 2002; Higgins et al., 2003; Winstanley et al., 2004; Oqueno et al., 2006; Giegling et al., 2006; Meyer et al., 2008; Rosell et al., 2010), 5-HT<sub>2B</sub> (Bevilacqua et al., 2010) und 5-HT<sub>3B</sub> (Ducci et al., 2009) assoziiert.

Bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* wurden drei zu Säugetieren homologe Serotoninrezeptoren untersucht (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>7</sub>). Durch Aktivierung des 5-HT<sub>2</sub> Rezeptors wurde ein Abnehmen der Aggressivität beobachtet, bei Aktivierung des 5-HT<sub>1A</sub>-ähnlichen Rezeptors ein Zunehmen des aggressiven Verhaltens (Johnson et al., 2009).

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Antagonisten am 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor aggressives und impulsives Verhalten abschwächen und Agonisten dieses steigern (Rosell et al., 2010; Sakaue et al., 2002; Higgins et al., 2003; Winstanley et al., 2004).

Bereits 1997 berichteten Coccaro und Kollegen über den Zusammenhang des 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptors an Thrombozyten und Aggression bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen im Gegensatz zu gesunden Probanden (Rosell et al., 2010; Coccaro et al., 1997b).

In einer Post-Mortem-Studie wurde eine positive Korrelation der Aggression zu Lebzeiten mit der 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor Expression im Präfrontalcortex bei Probanden, welche Suizid begangen haben, festgestellt (Oqueno et al., 2006; Rosell et al., 2010).

Das präfrontale Bindepotential des 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptors wurde von Meyer et al. (2008) mit Hilfe des PET untersucht. Das Bindepotential war signifikant niedriger bei Teilnehmern mit stärkerer Neigung zu Impulsivität und Aggression. Dieses Ergebnis war umso ausgeprägter, je jünger die Teilnehmer waren, und korrelierte mit der Schwere der Impulsivität und Aggression (Meyer et al., 2008).

Im orbitofrontalen Kortex war das 5-HT<sub>2A</sub> Bindepotential signifikant höher, bei Patienten die aktuell physisch aggressiv waren (Rosell et al., 2010).

Die Forschungsgruppe um Giegling (2006), prüfte ob Polymorphismen im 5-HT<sub>2A</sub> Gen mit aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen sowie mit Suizid assoziiert sind. Dazu untersuchten sie vier Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) bei 566 Studienteilnehmern und fanden heraus, dass bestimmte Varianten einen protektiven

Effekt in Hinblick auf suizidales Verhalten aufweisen. Außerdem stellten sie fest, dass CC-Homozygote des SNP rs6311 mehr über zorniges und aggressives Verhalten berichteten (Giegling et al., 2006).

Im HTR2B Gen wurde ein Stopp-Codon identifiziert welches ausschließlich in der finnischen Bevölkerung beobachtet wurde. Dieses war mit psychiatrischen Krankheiten assoziiert, welche mit Impulsivität einhergingen (Bevilacqua et al., 2010). HTR2B Knockout-Mäuse zeigten vermehrt impulsives Verhalten (Bevilacqua et al., 2010).

Auch genetische Variationen im HTR3B Gen wurden mit Alkoholismus und komorbider antisozialer Persönlichkeitsstörung assoziiert (Ducci et al., 2009).

### **MAO-A**

Der Serotoninabbau wird durch die Monoaminoxidase A (MAO-A) katalysiert. Bei MAO-A Knockout-Mäusen wurde eine erhöhte Aggressivität beobachtet. Außerdem wurde bei acht verwandten niederländischen Männern, welche impulsiv aggressives Verhalten zeigten, eine Punktmutation im MAOA-Gen gefunden (Volavka et al., 2004).

Am MAOA-Promotor wurde ein uVNTR (*upstream variable number tandem repeats*) Polymorphismus untersucht, welcher 1,2kb *upstream* der für die MAO-A kodierenden Sequenzen liegt. Es existieren Varianten mit 3; 3,5; 4 oder 5 Kopien der sich wiederholenden Sequenz, welche aus 30bp besteht. Die Transkription ist effizienter bei Allelen mit 3,5 oder 4 Kopien als bei Allelen mit 3 oder 5 Kopien (Sabol et al., 1998).

Caspi (2002) und sein Forschungsteam führten eine große Längsschnittstudie durch und fanden bei Probanden mit hoher Aktivität der MAOA-Transkription geringere antisoziale Tendenzen. Diese schlossen Verhaltensstörungen, antisoziale Persönlichkeitsstörungen, Verurteilung wegen gewalttätiger Verbrechen und Disposition zur Gewalt ein.

Andere Studien fanden jedoch das Gegenteil heraus. Beispielsweise ergab die Studie von Manuck und Kollegen (2000), dass die Varianten mit niedriger Transkriptionsaktivität auch mit geringeren aggressiven Tendenzen assoziiert sind.

### **Serotoninmetabolite im Liquor**

Die Untersuchung der Abbauprodukte von Serotonin im Liquor stand häufig im Interesse der Aggressionsforschung.

In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass aggressive Menschen und Tiere durchschnittlich niedrigere Werte von Serotoninmetaboliten im Liquor aufweisen. Daraus wurde geschlossen, dass auch niedrigere Werte von Serotonin im Gehirn vorliegen (Enserink, 2000).

Besonders niedrige Werte von 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA), einem Serotoninmetaboliten, korrelierten mit Suizidalität und der Schwere aggressiven Verhaltens (Charnay und Léger, 2010; Coccaro et al., 2010 ; Coccaro und Lee, 2010).

Um einen kausalen Zusammenhang darzustellen, wurde Tieren Medikamente gegeben, welche die Serotoninwerte erniedrigten. Einige der Tiere verhielten sich daraufhin impulsiver und aggressiver. Das Gegenteil konnte beobachtet werden, wenn der Serotoninspiegel erhöht wurde (Enserink, 2000).

Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen 5-HIAA im Liquor und Cholesterinämie bei Suizidpatienten festgestellt. Demnach gingen niedrige 5-HIAA Werte und Hypcholesterinämie mit suizidalem und gewalttätigem Verhalten einher (Jokinen et al., 2010; Asellus et al., 2010, Charnay und Léger, 2010).

Eine Erklärung hierfür stellt möglicherweise die Evolution dar: Eine Neigung zu aggressivem Verhalten beim Menschen könnte mit dem Auftreten cholesterinarmer Ernährung in Hungerzeiten zusammen hängen (Charnay und Léger, 2010).

### **Interaktion von Serotonin und Dopamin**

Das serotonerge System interagiert anatomisch und funktionell mit dem dopaminergen System und moduliert die dopaminerge Aktivität (Seo, 2008). Zahlreiche Studien gehen davon aus, dass sich beide Systeme gegenseitig regulieren. Dopamin soll triebhaftes Verhalten begünstigen wohingegen Serotonin dieses hemmen soll (Daw et al., 2002; Ikemoto und Panksepp, 1999).

Beim Menschen wurden niedrige Werte des Serotoninmetaboliten 5-HIAA (5-Hydroxyindolylessigsäure) und hohe Werte des Dopaminmetaboliten

Homovanillinsäure im Liquor mit hohen Werten in der PCL-R (Psychopathie Checkliste, revidierte Version) assoziiert (Soderstrom et al., 2001).

Ein überaktives dopaminerges System könnte neben der serotonergen Dysfunktion eine zusätzliche Neigung zu aggressivem Verhalten darstellen. Bei einer Störung des Serotoninsystems könnte dessen inhibitorische Komponente wegfallen und somit die Hyperaktivität des dopaminergen Systems und damit aggressives Verhalten mit verursachen (Seo, 2008).

Coccaro und Lee (2010) fanden hingegen eine positive Korrelation zwischen impulsiver Aggression und 5-HIAA im Liquor, sowie eine negative Korrelation zwischen impulsiver Aggression und Homovanillinsäure im Hirnwasser. Dies war sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Studienteilnehmern mit Persönlichkeitsstörungen nachzuweisen. Möglicherweise liegen den verschiedenen Forschungsergebnissen Unterschiede in der Pathophysiologie zwischen den verschiedenen Probandengruppen und dem Grad der Schwere des aggressiven Verhaltens zugrunde.



## 2.3 Serotoninsystem

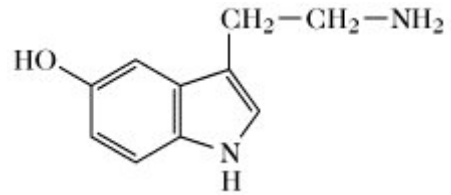


Abb.1: Serotonin (Fallert-Müller, 2011) mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media

### 2.3.1 Vorkommen und klinische Bedeutung

Serotonin (Abb.1) ist ein weit verbreiteter Mediator im Pflanzen- und Tierreich. Es ist auch unter dem Namen Enteramin und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) bekannt und hat die Summenformel  $C_{10}H_{12}N_2O$ .

Da Serotonin bei beinahe allen physiologischen Vorgängen eine Rolle spielt, ist das Interesse an der Erforschung des serotonergen Systems besonders groß. Dazu gehören: Essen, Belohnung, Thermoregulation, kardiovaskuläre Regulation, Lokomotion, Schmerz, Fortpflanzung, Schlaf-Wach-Zyklus, Gedächtnis, Kognition, Aggressivität, Stressreaktion, Emotion und Stimmung. Außerdem ist es bei zahlreichen pathologischen Vorgängen beteiligt (Charnay und Léger, 2010).

Eine serotonerge Dysfunktion wird unter anderem assoziiert mit dem Reizdarmsyndrom (Garvin et al., 2008), dem plötzlichen Kindstod (Kinney et al., 2009; Duncan et al., 2010), Autismus (Wassink et al., 2007), Kopfschmerz (Goadsby, 2007), Schizophrenie (Rasmussen et al., 2010), Depression (Nemeroff und Owens, 2009), Suizidalität (Giegling et al., 2006), aggressivem Verhalten (Manuck et al., 1999; Manuck et al., 2002; Meyer et al., 2008; Charnay und Léger, 2010) und Alzheimer Demenz (Newhouse et al., 2002; Ouchi et al., 2009).

### 2.3.2 Serotonerge Neurotransmission

#### **Serotoninmetabolismus**

Der Ausgangsstoff für die Serotoninsynthese ist Tryptophan. Tryptophan ist eine aromatische, essentielle Aminosäure, welche vom menschlichen Körper nicht selbst hergestellt werden kann und mit der Nahrung aufgenommen werden muss (Rassow et al., 2008).

Tryptophan wird am Indolring durch die Tryptophan-Hydroxylase (TPH, TPOH) hydroxiliert und es entsteht 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (Abb.2, S.38). Diese Reaktion bestimmt die Geschwindigkeit der Serotoninsynthese. Es gibt zwei Isoformen der TPH. Serotonin synthetisierende Neurone im Gehirn exprimieren die TPH2. Periphere Drüsen, wie die enterochromaffinen Zellen oder die Hypophyse, benutzen die TPH1 (Matthes et al., 2010; Walther und Bader, 2003; Rassow et al., 2008).

Im nächsten Schritt wird 5-HTP durch die Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase (AAAD) in 5-HT umgewandelt.

Das entstandene Serotonin wird in Vesikeln gespeichert (Rassow et al., 2008; Matthes et al., 2010). Die Verpackung erfolgt mittels dem H<sup>+</sup> abhängigem Carrier VMAT2 (Vesikulärer Monoamintransporter 2) (Abb.2). Zahlreiche psychotrope Substanzen wie Amphetamine, Tetrabenazin und Reserpin wirken am VMAT2 und fördern letztendlich die Abgabe von Serotonin in den Extrazellularraum (Hoffman et al., 1998; Charnay und Léger, 2010).

Etwa 90% des gesamten Serotonins wird in den enterochromaffinen Zellen des Darmes gespeichert. Weitere Serotoninspeicher sind das ZNS und Thrombozyten (Beubler, 2011).

Erreicht ein Aktionspotential die Zelle, depolarisiert diese. Durch die Spannungsänderung kommt es zum Einstrom von Calcium in die Präsynapse (Abb.2). Dies stellt ein Signal zur Verschmelzung der Speichervesikel mit der präsynaptischen Membran dar. Durch Exozytose wird das in Vesikeln gespeicherte Serotonin in den synaptischen Spalt freigesetzt (tom Dieck und Gundelfinger, 2000).

Dort bindet es an prä- und postsynaptische Rezeptoren, sowie an Gliarezeptoren (Hoffman et al., 1998).

Die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem Extrazellularraum erfolgt durch Serotonintransporter (SERT oder 5-HTT) (Abb.2). Dadurch wird die Dauer und Stärke der Neurotransmission über die Serotoninrezeptoren kontrolliert (Charnay und Léger, 2010). Zahlreiche Antidepressiva beispielsweise inhibieren Serotonintransporter und verstärken dadurch die Serotoninwirkung (Apparsundaram et al., 2008).

Nach der Wiederaufnahme in die Neuronen kann Serotonin entweder abgebaut werden oder erneut in Vesikel verpackt und gespeichert werden. Welche Umstände dazu führen, dass Serotonin abgebaut statt gespeichert wird, bleibt noch zu klären (Hoffman et al., 1998; Charnay und Léger, 2010).

Der Abbau des Serotonins wird katalysiert durch die Enzyme Monoaminoxidase (MAO) (Abb.2) und Aldehyd-Dehydrogenase. Das Endprodukt dieser Reaktionen ist 5-Hydroxyindolacetat, welches mit dem Urin ausgeschieden wird (Rassow et al., 2008). Seine Halbwertszeit beträgt wenige Minuten (Sirek und Sirek, 1970).

### **Serotoninrezeptoren**

Es gibt eine große Anzahl verschiedener Serotoninrezeptoren. Sie werden in sieben Klassen eingeteilt (5-HT<sub>1</sub> bis 5HT<sub>7</sub>), wobei diese teilweise aus mehreren Untertypen zusammengesetzt sind. Die Vielfalt an Rezeptoren wird darüber hinaus dadurch gesteigert, dass für einige Rezeptoren mehrere Spleißvarianten existieren.

Mit Ausnahme des 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptors, welcher ein ligandengesteuerter Kationenkanal ist, sind alle 5-HT-Rezeptoren metabotrop, also G-Protein-gekoppelt. Bei den 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren bilden die Untereinheiten ein Pentamer. Die metabotropen 5-HT-Rezeptoren dagegen bestehen aus sieben Transmembrandomänen (TMDs) und haben einen intrazellulären C- und einen extrazellulären N-Terminus (Charnay und Léger, 2010; Horn et al., 2005).

Die *second-messenger* Kaskaden lassen sich grob in drei Gruppen aufteilen:

5-HT<sub>1A</sub>-F- und 5-HT<sub>5a</sub>-Rezeptoren hemmen die Adenylatzyklase durch ihre Koppelung an inhibierende G-Proteine (G<sub>i</sub>). Dadurch kommt es zu einem Absinken

der intrazellulären Konzentration des *second-messengers* cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat).

Im Gegensatz dazu aktivieren die 5-HT<sub>4,6,7</sub>-Rezeptoren die Adenylatzyklase und erhöhen die intrazellulären cAMP-Konzentration durch Kopplung an stimulierende G-Proteine (G<sub>s</sub>). Dadurch wird die Proteinkinase A (PKA) und/ oder Epac (*exchange protein directly activated by cAMP*) aktiviert.

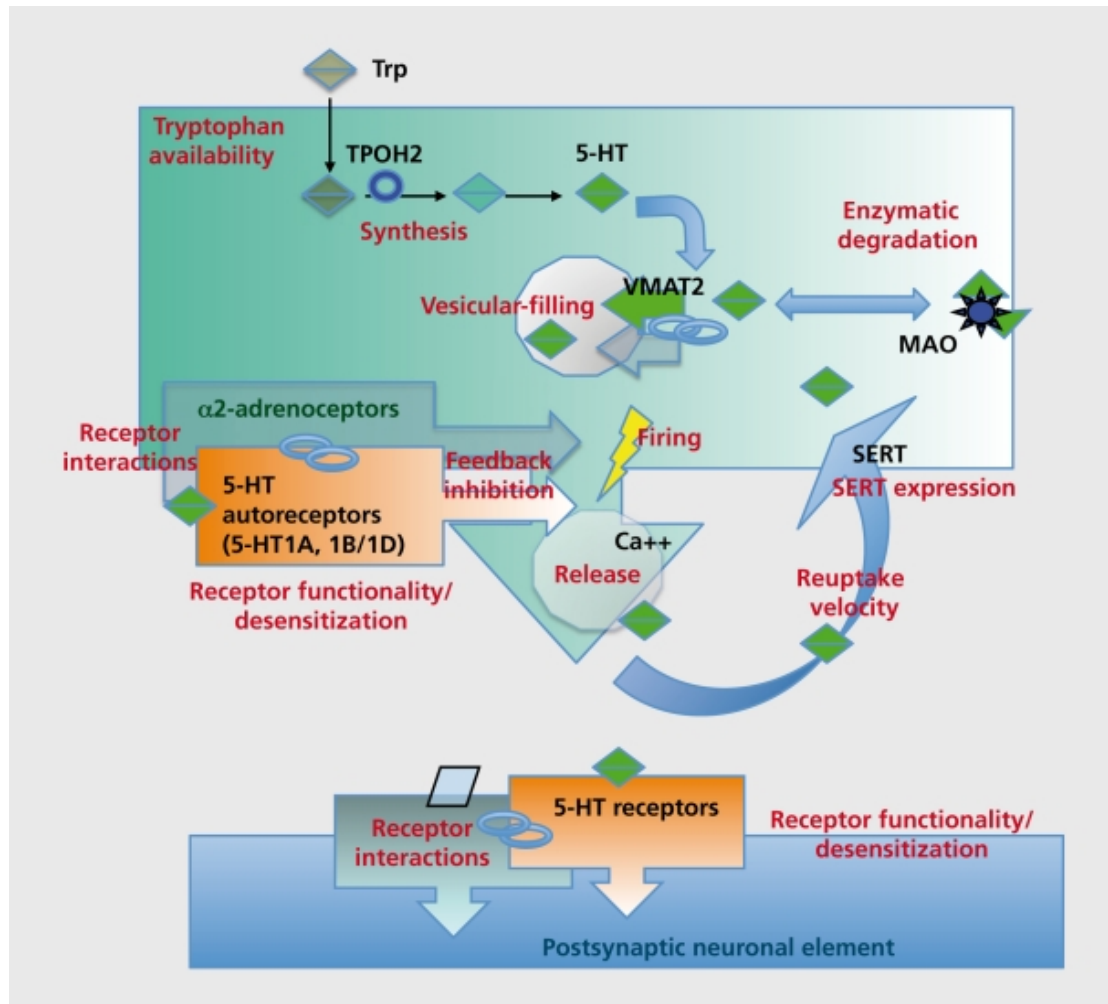
Die drei Unterformen A,B,C des Rezeptors 5-HT<sub>2</sub> sind dagegen an G<sub>q</sub>-Proteine gekoppelt. Dessen  $\alpha$ -Untereinheit aktiviert die Phospholipase C (PLC), welche das Membranlipid PIP<sub>2</sub> (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) hydrolysiert. Dabei entstehen die beiden *second messenger* IP<sub>3</sub> (Inositol-1,4,5-trisphosphat) und DAG (Diacylglycerin). DAG aktiviert die Proteinkinase C. Zu deren vollen Aktivierung trägt Calcium bei, dessen Konzentration durch IP<sub>3</sub> erhöht wird.

Es existieren zahlreiche Variationen dieser drei Transduktionswege. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein spezifischer 5-HT-Rezeptor Subtyp mehrere G-Proteine und *second messenger* beeinflussen kann (Divergenz). Darüberhinaus aktivieren aber auch mehrere Rezeptorsubtypen die selben Enzyme, beispielsweise die Adenylatzyklase (Konvergenz). Dadurch erklärt sich das breite Wirkspektrum der 5-HT-Rezeptoren (Millan et al., 2008; Rassow et al., 2008).

Zudem existieren zahlreiche Feedback-Mechanismen. Serotonin oder Serotoninagonisten stimulieren somatodendritische 5-HT<sub>1A</sub> –Rezeptoren in den Raphekernen und 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Autorezeptoren. Durch diesen Feedback-Mechanismus sinkt sowohl die Erregung der Neurone, als auch die Serotoninfreisetzung. Neben anderen neuroplastischen Veränderungen könnten die dauerhafte Desensitivierung und Bindung an diesen Serotoninrezeptoren mitverantwortlich für das langsame Ansprechen von Antidepressiva sein (Charnay und Léger, 2010).

Außerdem wird Homodimerisation zwischen Serotoninrezeptoren beobachtet, also die Aggregation zweier Serotoninrezeptoren zu einem Komplex (z.B. 5-HT<sub>2A,C</sub>-, 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren). Andere Rezeptoren können ebenfalls mit Serotoninrezeptoren interagieren (Heterodimerisation), wie zum Beispiel die Komplexbildung zwischen

dem 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor mit dem metabotropen Glutamatrezeptor 2. Dieser Komplex könnte die Affinität der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren zu Halluzinogenen wie LSD erhöhen (Charnay und Léger, 2010).



**Abb. 2:** Zusammenfassendes Schema der serotonergen Neurotransmission (Charnay und Léger, 2010; mit freundlicher Genehmigung von Les Laboratoires Servier)

Copyright by Les Laboratoires Servier

Im ZNS werden mit wenigen Ausnahmen alle Serotoninrezeptoren exprimiert. Die Zellkörper der serotonergen Nervenzellen liegen meistens im Hirnstamm in den Raphe-Kernen. Sie regulieren vielfältige Funktionen wie Emotionen, Lernprozesse, zirkadiane Rhythmik, Thermoregulation, Kognition und Brechreiz (Charnay und Léger, 2010; Rassow et al., 2008) (Tab.2).

Serotonin reguliert auch außerhalb des ZNS wichtige Körperfunktionen. Im Gastrointestinaltrakt erhöht es beispielsweise die Peristaltik (Rassow et al., 2008). Serotoninrezeptoren sind ebenfalls an der Blutdruckregulation beteiligt. Eine vasokonstriktive Wirkung wird durch Erregung der Rezeptoren 5-HT<sub>1</sub> und 5-HT<sub>2A</sub> vermittelt, wohingegen andere Serotoninrezeptoren, wie beispielsweise präsynaptische 5-HT<sub>1B/D</sub> - Rezeptoren vasodilatatorische Effekte haben (Rassow et al., 2008). Thrombozyten enthalten serotoninhaltige Granula, welche bei einer Gefäßverletzung ausgeschüttet werden. Die Aktivierung von 5-HT<sub>2A</sub> - Rezeptoren löst eine lokale Vasokonstriktion aus und fördert die Aggregation der Thromozyten (Rassow et al., 2008).

## Einleitung

**Tabelle 2:** Übersicht der 5-HT Rezeptoren im Gehirn (nach Charnay und Léger, 2010)

Rezeptor	Vorkommen	Funktionen	Assoziationen	Referenzen
5-HT1A	Raphekerne, Hyp, Hip, Amy, Caud, Cortex, FCx	5-HT Aktivität, Thermoregulation, Stress, Schmerz, Stimmung, Fütterungsverhalten, Lernen, Gedächtnis...	Ängstlichkeit, Depression, Neurodegenerative Erkrankungen, Schizophrenie	Akimova et al., 2009; Borg, 2008; King et al., 2008
5-HT1B	SN /MTA, NAcc, Caud, Ventr. Pallidum, Cortex	5-HT Aktivität, Stimmung, Fütterungsverhalten	Ängstlichkeit, Depression, Migräne	O'Hearn et al., 1988; Gallezot et al., 2010; Mostany et al., 2005
5-HT1D	Caud, Ventr. Pallidum, FCx	5-HT Aktivität, Stimmung, Fütterungsverhalten	Ängstlichkeit, Depression, Migräne	Varnas et al., 2001
5-HT1E	Caud, Hyp, Cortex	?	?	Bai et al., 2004
5-HT1F	Ce, Hip, Cortex	Stimmung, Emotion	Migräne	Lucaites et al., 2005
5-HT2A	DVC, Ncl hypoglossus Ncl. olivaris inferior, Thal, Caud, Cortex, FCx	Stimmung, Atmungskontrolle, Fütterungsverhalten, Nozizeption	Schizophrenie, Ängstlichkeit, Depression, Tourette Syndrom, Alzheimer Demenz, Anorexie, Bulimie, Drogenabhängigkeit, Schmerz, Aggression	Erritzoe et al., 2010; Fisher et al., 2009; Meyer et al., 2010; Rosell et al., 2010; Coccaro et al., 1997b; Oqueno et al., 2006; Giegling et al., 2006
5-HT2B	Ce, LS, Hyp, Cx	Gehirnentwicklung, Fütterungsverhalten	Drogenabhängigkeit, Ängstlichkeit, Aggression	Bonhaus et al., 1995
5-HT2C	Plexus choroideus, Ce, DRK, SN, Hyp, Amy, Hip, Caud, NAcc, Cortex	Stimmung, Impulsivität, Fütterungsverhalten, Lokomotorik	Ängstlichkeit, Depression, Schizophrenie, Drogenabhängigkeit, Fettleibigkeit	Giorgetti und Tecott, 2004
3-HT3 A-E	DVC, Hip, Amy, Caud	Brechreflex, Stimmung	Übelkeit, Ängstlichkeit, Depression	Barnes et al., 2009; Holbrook et al., 2009
5-HT4	Hyp, Hip, NAcc, Caud	Fütterungsverhalten, Belohnung, Kognition	Anorexie, Drogenabhängigkeit, Alzheimer Demenz, Affektive Störungen, ADHS	Karner et al., 2010; King et al., 2008; Varnas et al., 2003; Lucas et al., 2007; Li et al., 2006
5-HT5A	Ce, Hyp, Thal, Hip, Cortex	Zirkadiane Rhythmik, Schlaf, Stimmung, Kognition	Schizophrenie, Ängstlichkeit, Depression	Thomas, 2006
5-HT6	Hip, Caud, Cortex, TOlfact	Kognition, Lernen, Gedächtnis, Fütterungsverhalten	Alzheimer Demenz, Demenz, Fettleibigkeit	King et al., 2008; Upton et al., 2008
5-HT7	Raphekerne., Hyp, Tha, Hip, Amy, Cortex	Stimmung, Schlaf, Kognition	Ängstlichkeit, Depression, Schizophrenie	Hedlund, 2009

Amy: Amygdala, CC: Corpus callosum, Ce: Cerebellum, Caud: Nucleus caudatus, DRK: Dorsale Raphekerne, DVC: Dorsaler Vagus-Complex, FCx: Frontaler Cortex, Hip: Hippocampus, Hyp: Hypothalamus, LS: Laterales Septum, NAcc: Nucleus accumbens, Ncl: Nucleus, SN: Substantia nigra, Tha: Thalamus TOlfact: Tuberculum olfactorium, Ventr. Pallidum: Ventrales Pallidum, VTA: Ventrales Tegmentum.

## 2.4 HTR4-Gen

Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang von Serotonin und aggressivem Verhalten. Gene des serotonergen Systems, insbesondere die Serotoninrezeptoren bieten sich daher als Kandidatengene für molekulargenetische Studien an.

### 2.4.1 Das HTR4-Gen

Beim Menschen liegt das HTR4 Gen auf dem langen Arm des Chromosom 5 (5q31-q33) (Claeysen et al., 1997; Cichon et al., 1998).

Es kodiert den 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-4 (5-HT<sub>4</sub>). Dieser wurde erstmals von Dumuis und Kollegen (1988) beschrieben. Sie fanden ihn in Neuronen der Colliculi bei Mäuseembryonen. Zu dieser Zeit wurde ebenfalls ein Rezeptor mit ähnlichen Charakteristika in den Membranen des Hippocampus bei Meerschweinchen gefunden (Dumuis et al., 1988).

Der Rezeptor wird in zahlreichen Geweben wie dem Gehirn, dem Gastrointestinaltrakt und dem Herzen exprimiert.

Passend zum Vorkommen des Rezeptors in sehr unterschiedlichen Geweben ist die Existenz multipler Spleißvarianten. Bei Mäusen wurden bisher vier Isoformen des Rezeptors geklont: 5-HT<sub>4a</sub>, 5-HT<sub>4b</sub>, 5-HT<sub>4e</sub> und 5-HT<sub>4f</sub> (Ponimaskin et al., 2002). Beim Menschen sind die Varianten 5-HT<sub>4A</sub>, 5-HT<sub>4B</sub>, 5-HT<sub>4C</sub>, 5-HT<sub>4D</sub> und 5-HT<sub>4E</sub> bekannt (Vilaró et al., 2002). Innerhalb jeder Spezies sind diese Varianten identisch, bis zur Aminosäure Leucin an Stelle 358. Danach unterscheiden sie sich hinsichtlich ihrer Sequenz und Länge (Vilaró et al., 2002).

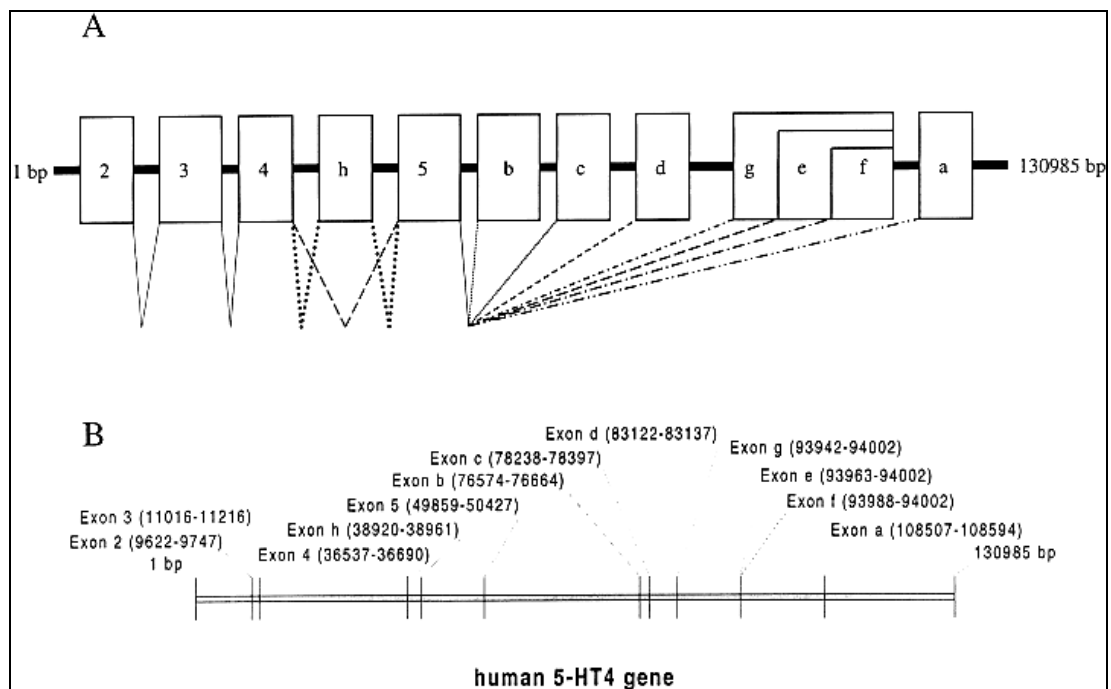
Das HTR4-Gen ist über 130kb groß und enthält mindestens 10 Exons. Die Exons 2-5 kodieren für den Großteil des gemeinsamen Abschnittes der Rezeptor-Varianten. Nach Exon 5 liegen weitere Exons, welche alphabetisch benannt wurden. Für alle bisher gefundenen Varianten des C-Terminus, konnte die zugehörige Exonsequenz im Gen gefunden werden. Zusätzlich fanden Bender und Kollegen eine interne Spleißvariante. Das zugehörige Exon wurde Exon h genannt und bewirkt eine



## Einleitung

Insertion von 14 Aminosäuren in der zweiten extrazellulären Schleife des Rezeptors (Bender et al., 2000; Vilaró et al., 2002) (Abb.3).

Vilaró und Kollegen (2002) konnten aus dem menschlichen Hippocampus eine neue Spleißvariante klonen - h5-HT4(n). Das daraus entstehende Protein beinhaltet nur eine Aminosäure nach der Spleißstelle und somit keines der C-terminalen Exons, welche in den anderen Varianten vorkommen. Die biochemischen Eigenschaften und die Signaltransduktion entsprechen denen, der bereits bekannten Varianten.



**Abb.3:** Menschliches HTR4 Gen (Bender et al., 2000, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons) *Copyright by John Wiley and Sons*

A: Die Boxen stellen Exons dar, fette Linien Introns. Dargestellt sind die Möglichkeiten des alternativen Spleißens durch die Linien zwischen den Exons.

B: Proportionale Struktur. Die Nummern markieren den Beginn und das Ende der Exons, bzw. für die C-terminalen Exons das Stopp-Codon.

### 2.4.2 Agonisten und Antagonisten

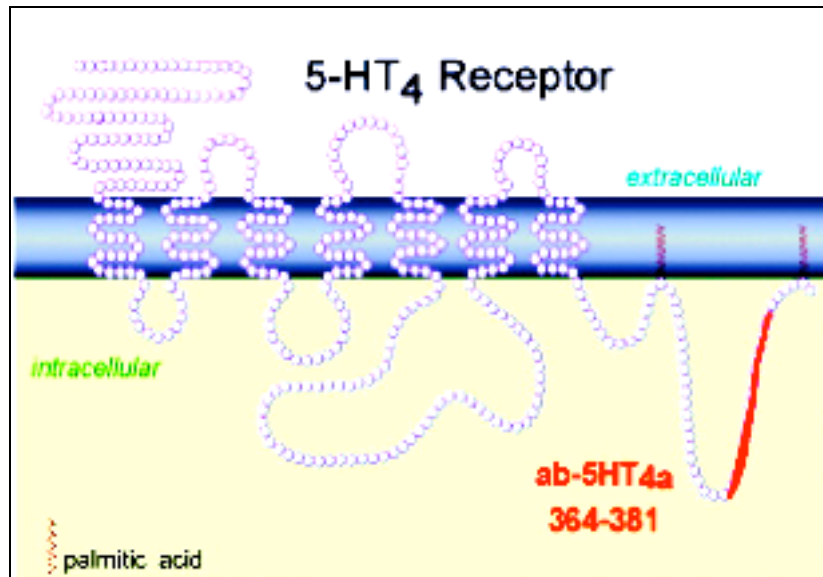
Die Aktivierung des 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptors hat nach Eglen et al. (1995) weitreichende Auswirkungen im ZNS und im peripheren Nervensystem.

Er wird durch Indole (z.B. Serotonin, 5-Methoxytryptamin), Benzamide (z.B. Cisaprid), Benzimidazolone und 1,8-Naphthalimide aktiviert.

Antagonistisch wirken Benzoate, Indole (z.B. Tropisetron, GR-113808) und Benzodioxane. Klassische 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> oder 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten dagegen, wirken nicht am 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor. (Bockaert et al., 1994)

### 2.4.3 Biochemische Eigenschaften und Signaltransduktion

Der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor. Er besitzt sieben Transmembrandomänen und gehört daher zu den heptahelikalen Rezeptoren (Kleine und Rossmanith, 2007; Manzke et al., 2003) (Abb.4). Dabei befindet sich der N-Terminus des Rezeptors extrazellulär und der C-Terminus intrazellulär (Horn et al., 2005).



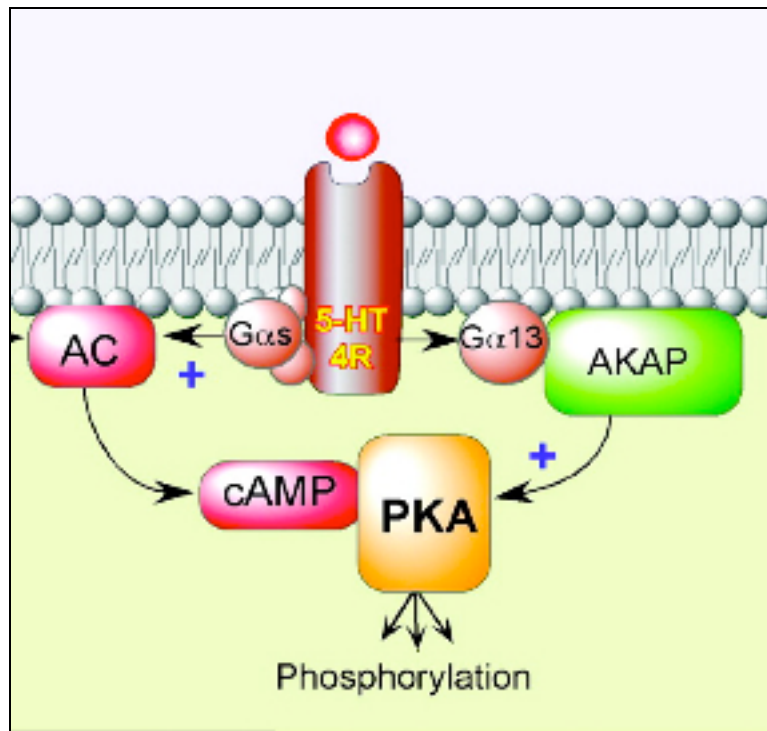
**Abb. 4:** Heptahelikaler 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor (Manzke et al., 2003, mit freundlicher Genehmigung der AAAS) Copyright by AAAS

Serotonin bindet außen an der Zelle am Rezeptor. Dadurch verändert der Rezeptor seine räumliche Struktur und aktiviert im Zellinneren die Guanosin-Triphosphat-bindenden Proteine (G-Proteine). G-Proteine binden in inaktivem Zustand Guanosin-Diphosphat (GDP) und wandeln dieses bei ihrer Aktivierung in Guanosin-Triphosphat (GTP) um. Die heterotrimeren G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten: der Alpha-Kette, welche GDP beziehungsweise GTP bindet, sowie der Beta- und Gamma-Kette. Die Umwandlung in GTP hat eine Instabilisierung des G-Proteins zur Folge. Es zerfällt in die alpha-Kette, an welcher das GTP gebunden ist und den Beta-/Gamma-Komplex. Beide Zerfallsprodukte können intrazelluläre Enzyme aktivieren (Kleine und Rossmanith, 2007).

Beim 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor wird dadurch die Adenylatzyklase aktiviert welche aus ATP cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat) herstellt. cAMP wird als *second messenger* bezeichnet und bewirkt in der Zelle zahlreiche Veränderungen (Dumuis, 1988; Kleine und Rossmanith, 2007). Beispielsweise aktivieren vier cAMP Moleküle die Proteinkinase A (PKA), welche Proteine phosphorylieren kann und damit Enzyme aktiviert oder inaktiviert. Außerdem kann die PKA im Zellkern CREB (*cAMP-responsive-Element-Bindeprotein*) phosphorylieren. Dadurch wird dieses aktiviert und bindet an bestimmte DNA-Regionen, um die Expression von Genen zu aktivieren (Horn et al., 2005).

Der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor ist außerdem an G13-Proteine gekoppelt, welche kleine GTPasen der Rho-Familie, wie Rac, Cdc42 und Rho, aktivieren. Diese GTPasen haben zahlreiche Effekte. RhoA spielt beispielsweise eine Rolle bei der Regulation des Aktin-Zytoskeletts, welches für die Retraktion der Neuriten notwendig ist. Mit Hilfe von Proteinkinase A-Ankerproteinen (AKAP) können die G13-Proteine wiederum die PKA aktivieren (Manzke et al., 2003) (Abb.5).

Auf diese Weise kommt der Aktivierung des Rezeptors nicht nur die klassische Rolle der Neurotransmission zu, sondern auch eine bedeutende Aufgabe bei der Regulierung der neuronalen Architektur (Manzke et al., 2003; Ponimaskin et al., 2002).



**Abb. 5:** Signaltransduktion am 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor (Manzke et al., 2003, mit freundlicher Genehmigung der AAAS)

AC: Adenylatzyklase, AKAP: Proteinkinase A-Ankerprotein, G $\alpha$ s:  $\alpha$ - Untereinheit des stimulierenden G-Proteins, G $\alpha$ 13:  $\alpha$ - Untereinheit des G13-Proteins, PKA: Proteinkinase A

#### 2.4.4 HTR4 und psychische Erkrankungen

Das HTR4 Gen wurde bisher in Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen untersucht, jedoch nicht hinsichtlich aggressiven Verhaltens.

Die Verteilung der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren im Gehirn gibt erste Hinweise auf dessen Funktion. In postmortem Studien wurde mit Hilfe der SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) die höchste Rezeptordichte in den Basalganglien (Ncl. caudatus, Putamen, Ncl. accumbens, Globus pallidus, Substantia nigra) und eine mittlere Dichte in der Hippocampusformation gefunden. Im Neocortex zeigte sich ein unterschiedliches Muster, mit hoher Dichte in oberflächlichen Schichten und niedriger Dichte in tiefen Schichten. Im Cerebellum

hingegen finden sich praktisch keine Rezeptoren (Varnas et al., 2003; Marner et al., 2010).

Steward und Barnes (1994) fanden heraus, dass durch die Gabe der 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor Agonisten Renzaprid und (S)-Zacoprid die Abgabe von Dopamin im Striatum von Ratten stimuliert werden kann. 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor Agonisten könnten bei Erkrankungen des dopaminergen Systems eingesetzt werden.

In Tierversuchen wurde gezeigt, dass 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren eine Rolle bei der Anxiolyse spielen (Naylor et al., 1993; Eglen et al., 1995). In einer aktuelleren Studie wurde L-Lysin als partieller 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor Antagonist identifiziert, welcher anxiolytisch bei Ratten zu wirken scheint (Smriga und Torii, 2003).

### **Alzheimer Demenz**

Die Verteilung des Rezeptors im Gehirn sowie neurochemische und elektrophysiologische Daten weisen auf eine Rolle des Rezeptors bei der Kognition hin (Eglen et al., 1995; Bockaert et al., 1994). Selektive Agonisten haben entsprechend in präklinischen Verhaltensstudien potente prokognitive Effekte erzielt (King et al., 2008; Marner et al., 2010). Mohler und Kollegen (2007) beschreiben eine Verbesserung des Gedächtnisses und eine erhöhte Acetylcholinfreisetzung aus dem Hippocampus nach Gabe des 5-HT<sub>4</sub> Agonisten VRX-03011. In Versuchen mit Ratten wurde ein neuroprotektiver Effekt des partiellen Agonisten RS67333 gezeigt, indem er die Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins eingreift. Dadurch sank die intrazelluläre Konzentration des pathologischen  $\beta$ -Amyloids (Marner et al., 2010; Cho und Hu, 2007). Das neuroprotektive Potential der 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren könnte zu neuen Therapiemöglichkeiten der Alzheimer Demenz verhelfen.

### **Anorexie**

Compan und Kollegen (2004) untersuchten HTR4 Knockout-Mäuse. Diese Mäuse zeigten unter normalen Lebensbedingungen ein unauffälliges Fütterungsverhalten und keine motorischen Auffälligkeiten. Bei Stress oder neuen Situationen entwickelten sie hingegen ein abnormales Fütterungs- und lokomotorisches Verhalten. Die durch Stress induzierte Hypophagie und der durch Neues ausgelöste

Erforschungsdrang waren bei den Knockout-Mäusen abgeschwächt. Zusätzlich wird eine erhöhte Exzitationsbereitschaft des neuronalen Netzwerkes angenommen, da eine verstärkte konvulsive Reaktion auf Pentylenetetrazol nachgewiesen wurde. Diese Ergebnisse lassen auf eine Beteiligung des 5-HT<sub>4</sub> Rezeptors bei durch Stress induzierter Anorexie und bei der Prädisposition für Krampfanfälle schließen.

Jean et al. (2007) zeigten, dass bei mangelernährten Mäusen durch direkte Stimulation von 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren im Ncl. accumbens der physiologische Drang zur Nahrungsaufnahme reduziert wurde. Zeitgleich nahm die Konzentration an CART (*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*) zu. Daraus wurde geschlossen, dass die HTR<sub>4</sub> induzierte Anorexie bei Mäusen durch den Mediator CART vermittelt wird.

### **Affektive Störungen**

Präklinische Studien zeigten die Möglichkeit des Einsatzes der 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren bei Depressionen auf. Die Annahme, dass eine erhöhte zentrale serotonerge Neurotransmission eine therapeutische Schlüsselrolle in der Behandlung von Depressionen darstellt, ist heutzutage größtenteils akzeptiert (Blier und de Montigny, 1994, 1999). SSRI gehören heutzutage zu den meistverschriebenen Antidepressiva. Allerdings erfolgt der stimmungsaufhellende Effekt erst nach einer drei- bis sechswöchigen Einnahme (Lucas et al., 2007).

Im Tierversuch untersuchten Lucas et al. (2007) die antidepressiven Eigenschaften des 5-HT<sub>4</sub> Agonisten RS 67333 an Ratten. Sie zeigten, dass dessen Applikation eine verminderte Immobilität im forcierten Schwimmtest bewirkt. Außerdem zeigten sich bereits nach drei Tagen veränderte Gehirnparameter, welche als Schlüsselmarker der antidepressiven Wirkung verstanden werden. Dazu gehören Desensibilisierung von 5-HT<sub>1A</sub> Autorezeptoren, ein erhöhter Tonus von postsynaptischen 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren im Hippocampus sowie gesteigerte Phosphorylierung des CREB Proteins und der Neurogenese im Hippocampus. Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass 5-HT<sub>4</sub> Agonisten potentielle Antidepressiva mit einem schnellen Wirkungsbeginn sind (Lucas et al., 2007).

Ohtsuki und sein Forschungsteam (2002) untersuchten japanische Patienten mit affektiven Störungen und Schizophrenie. Sie konnten acht Polymorphismen und vier

seltene Varianten identifizieren. Für vier dieser Polymorphismen, welche nahe dem Exon D liegen, konnte eine signifikante Assoziation zu bipolaren Störungen nachgewiesen werden. Diese Genregion kodiert den divergenten C-Terminus des 5-HT<sub>4</sub> Rezeptors. Eine anfängliche Assoziation zur Schizophrenie konnte im Laufe der Studie nicht bestätigt werden. Auch Hirata und Kollegen (2010) fanden keine signifikante Assoziation zwischen HTR4 Polymorphismen und Schizophrenie in Fall-Kontroll- und Familienstudien.

### **ADHS**

Serotonin wird seit langem als wichtiger Neurotransmitter für die Ätiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) betrachtet. Welche spezifischen 5-HT Rezeptoren für die Symptomatik verantwortlich sind, versuchen Forscher herauszufinden. Bisher wurden Hinweise für den Zusammenhang von ADHS mit dem Serotonintransportergen und dem 5-HT<sub>1B</sub> Rezeptor gefunden (Li et al., 2006). Li und Kollegen (2006) untersuchten Varianten des 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor Gens und fanden heraus, dass bestimmte Polymorphismen eine genetische Prädisposition zu ADHS darstellen könnten.

## 2.5 Fragestellung

Jedes Jahr sterben über 1,6 Millionen Menschen an den Folgen von Gewalt. Die Zahl der überlebenden Opfer übersteigt diese Zahl um ein Vielfaches. Die Opfer leiden häufig unter physischen, sexuellen und psychischen Problemen (WHO, 2012).

Durch Zwillings- und Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, dass aggressivem Verhalten auch genetische Einflüsse zugrunde liegen. Das Serotoninsystem ist mit aggressivem Verhalten assoziiert und insbesondere die Serotoninrezeptoren stellen gute Kandidatengene in der Untersuchung aggressiver Persönlichkeitsmerkmale dar.

In dieser Arbeit wurden Polymorphismen im HTR4 Gen, welches den 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor kodiert, untersucht. Dieser Rezeptor wurde mit psychischen Erkrankung in Verbindung gebracht, wie Anorexie (Jean et al., 2007; Compan et al., 2004), Affektiven Störungen (Lucas et al., 2007; Ohtsuki et al., 2002) und ADHS (Li et al., 2006).

Diese Assoziationsstudie untersucht, ob Zusammenhänge zwischen aggressivem Verhalten und Polymorphismen im HTR4-Gen bestehen. Dazu wurden die zwei Polymorphismen rs2005953 und rs7733401 im HTR4-Gen im Hinblick auf Zusammenhänge mit den Ergebnissen im Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) untersucht. Die Studie schloss 436 Probanden aus dem Großraum München ein, deren Allel- und Genotypenfrequenzen erfasst wurden.

Ausgewertet wurde getrennt nach den einzelnen Faktoren des FAF: Spontane und Reaktive Aggressivität, sowie Erregbarkeit (Diese drei bilden die Summe der Aggressivität.), außerdem Selbstaggression, Aggressionshemmungen und Offenheit.



## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Vorbereitung der Studie**

#### **3.1.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Assoziationsstudie, welche 436 Probanden einschloss. 246 davon waren Frauen, 190 waren Männer.

Untersucht wurden jeweils die zwei SNPs rs2005953 und rs7733401 des HTR4 Gens. Bei diesen wurde nach Genotypen und Allelen getrennt untersucht, ob eine Assoziation zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen besteht.

Für die Studie lag die Zustimmung der lokalen Ethikkommission vor.

#### **3.1.2 Probandenrekrutierung**

Die Probanden wurden brieflich kontaktiert und nach positiver Rückmeldung durch ein Telefonscreening vorselektioniert.

Dabei wurden die Ausschlusskriterien Substanzmissbrauch und Abhängigkeiten, Depression, Manie, Angst- und Essstörungen, Inanspruchnahme psychiatrischer und neurologischer Hilfe, sowie Suizidversuche beim potentiellen Probanden sowie bei Blutsverwandten bis dritten Grades abgeklärt.

In die Studie wurden nur Probanden aufgenommen, die bis zur dritten Generation deutschstämmig waren.

Den Probanden, die keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurde ein Anamnesebogen zugeschickt. Dieser sollte genauere Informationen über die physische und psychische Gesundheit des Probanden, sowie seiner Verwandten geben. Außerdem wurden Medikamenteneinnahme, Händigkeit, Nikotinabusus, Alkohol- und Drogenkonsum, Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Kinderkrankheiten, Familienstand und Schulabschluss erfasst.

Falls keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Probanden nach Rücksprache mit der Studienleitung zum neuropsychologischen Interview eingeladen.

### **3.1.3 Einverständniserklärung**

In der Einverständniserklärung wurden die Probanden über Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt.

Die Anonymisierung erfolgte bei der Blutabnahme und parallel dazu bei der Durchführung der Anamnese. Jegliche Untersuchungsergebnisse waren nur den Projektverantwortlichen zugänglich und wurden nach Studienende anonymisiert aufbewahrt.

Die Einverständniserklärung konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden.

## **3.2 Neuropsychologisches Interview**

### **3.2.1 Anamnese**

Das Neuropsychologische Interview wurde an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Abteilung Molekulare und Klinische Neurobiologie unter der Leitung von Prof. Rujescu durchgeführt.

Der zugesandte Anamnesebogen wurde gegebenenfalls mit Hilfe der Probanden vervollständigt und überarbeitet. Außerdem wurden Angaben über Wohnsituation, schulischen und beruflichen Werdegang sowie über die Lebensgeschichte der Teilnehmer erfasst.

### **3.2.2 Körperliche Untersuchung**

Es wurde eine orientierende neurologische Untersuchung durchgeführt mit Überprüfung der Funktion der Hirnnerven, der Reflexe, Sensibilität und Motorik. Darüber hinaus wurde die Koordinationsfähigkeit mit Hilfe des Finger-Nase-Versuchs, des Finger-Finger-Versuchs, des Romberg-Stehversuchs und des Seiltänzergangs bewertet. Ebenfalls wurde auf die typischen Parkinsonzeichen geachtet.

### 3.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test wurde bei allen Probanden ab dem 60. Lebensjahr durchgeführt. Er wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt und dient im klinischen Alltag zum Screening kognitiver Störungen. (Kessler et al., 1990)

Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Die Aufgaben sind folgenden fünf Bereichen zugeordnet:

Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnerungsfähigkeit sowie Sprachvermögen und Verständnis.

Gesunde ältere Patienten erlangen 24 bis 30 Punkte. Eine niedrigere Punktzahl kann auf eine Demenz hindeuten (Möller et al., 2009, S.194).

Erreichten die Probanden weniger als 24 Punkte wurden mögliche Ursachen abgeklärt und die Probanden gegebenenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

### 3.2.4 Wortschatztest (WST)

Der Wortschatztest wurde 1992 von Schmidt und Metzler erarbeitet. Er dient der schnellen Beurteilung des Sprachverständnisses und der Bestimmung des verbalen Intelligenzniveaus. Der WST besteht aus 40 Aufgaben, in denen Wörter wieder erkannt werden müssen. Pro Aufgabe muss das Zielwort herausgefunden werden, dabei enthält jede Zeile ein Zielwort und fünf Distraktoren. Die Aufgaben erreichen zeilenweise ein höheres Schwierigkeitsniveau (Schmidt und Metzler, 1992).

### 3.2.5 SKID I und II

Angewendet wurde die deutsche Version des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) in einer Screening-Version. Mit Hilfe dieses semistrukturierten Interviews lassen sich Symptome, Syndrome sowie Diagnosen feststellen. Es fragt ausgewählte DSM-IV Achse I und II Diagnosen ab, welche auf den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* der vierten Revision basieren. Zur Untersuchung geeignet ist das SKID bei ambulanten und stationären psychiatrischen oder allgemeinmedizinischen Patienten. Ebenfalls kann es seine Verwendung finden zur Untersuchung von nicht-psychisch Erkrankten im Rahmen von Studien.

Im SKID I werden folgende Achse I Störungen (Psychopathologie) abgefragt:

Affektive Syndrome/ Störungen, Psychotische Syndrome/Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen und Essstörungen.

Mit Hilfe des SKID II können Persönlichkeitsstörungen auf der Achse II erfasst werden. Unterschieden werden selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen.

Im Anschluss daran wurde zusätzlich die psychosoziale Beeinträchtigung (Achse IV) und die globale Beurteilung der Leistungsfähigkeit (Achse V) jeweils zum aktuellen Zeitpunkt sowie zur schlimmsten Zeit ermittelt (Wittchen et al.1997).

### 3.2.6 Family History Assessment (FHAM)

Mit Hilfe der Probanden wurde ermittelt, ob bei Blutsverwandten bis dritten Grades psychiatrische Diagnosen vorlagen. Gefragt wurde nach:

Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol/ Medikamenten/ Drogen, Depression, Manie, Schizophrenie, Antisoziale Tendenzen, Neurotische Störungen, Aufsuchen von Arzt/ Hilfe, psychiatrisch stationäre Aufenthalte und suizidalem Verhalten. (Rice et al., 1995)

### 3.2.7 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Mit dem Leipziger Ereignis- und Belastungsinventars, welches 1996 von Richter und Guthke veröffentlicht wurde, wurden Informationen über belastende Lebensereignisse der Probanden erhoben. Diese haben einen wichtigen Einfluss auf die Persönlichkeitsentwicklung und das gesundheitliche Wohlbefinden.

Der LEBI wird in Form eines strukturierten Interviews durchgeführt und erfasst retrospektiv zurückliegende Ereignisse, kann aber auch gegenwärtige und zukünftige Ereignisse bewerten. Er besteht aus zwei Teilen:

Im ersten Abschnitt werden 50 Lebensereignisse und Belastungen aufgeführt. Für Studierende stehen 10 weitere Items zur Verfügung, um speziell Belastungen im Studium zu ermitteln.

Jede Belastung wird beurteilt nach: Dauer der Belastung, nähere Beschreibung der Art der Belastung, Bewertung damals und heute, Vorhersagbarkeit, Beeinflussbarkeit und Kontrollierbarkeit, Bewältigung, Soziale Unterstützung.

Im zweiten Teil des LEBI soll der Proband 16 Lebensziele und Werte in für ihn sehr wichtige, wichtige und weniger wichtige Werte kategorisieren.

Den Belastungen, welche im ersten Teil des Interviews genannt wurden, sollte im letzten Schritt des Interviews das Lebensziel zugeordnet werden, welches von dem Ereignis am meisten betroffen wurde.

Danach wurden mittels Summenbildung und Multiplikation die Belastungswerte für jeden Probanden errechnet (Richter und Guthke, 1996).

Durch die Durchführung des neuropsychologischen Interviews wurde sichergestellt, dass keine bis dahin unentdeckten Ausschlusskriterien vorlagen.

### **3.3 FAF**

Der FAF wurde als Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren von Hampel und Selg veröffentlicht (Hampel und Selg, 1975).

#### **3.3.1 Testdurchführung und Aufbau**

Den Probanden wurde der Fragebogen ausgehändigt mit der Bitte diesen vollständig auszufüllen. Die 77 Items in Form von Feststellungen oder Aussagen konnten mit ja oder nein beantwortet werden. Die Probanden beurteilen also ihre eigene Aggressivität, ihre Mitarbeit ist unabdingbar und jede Durchführung des FAF unter Zwang unzweckmäßig.

Die Items des FAF lassen sich fünf Kategorien zuordnen:

- Spontane Aggressivität (19 Items)
- Reaktive Aggressivität (13 Items)
- Erregbarkeit (13 Items)
- Selbstaggressionen (11 Items)
- Aggressionshemmungen (10 Items)

Aus den ersten drei Kategorien lässt sich die „Summe der Aggressivität“ zusammenfassen. Zusätzlich wird die Offenheit der Probanden durch 10 Items beurteilt (Hampel und Selg, 1975).

### 3.3.2 Gültigkeits- und Geltungsbereich

Das Ziel des FAF ist es, die Bereitschaft zu aggressiven Verhaltensweisen bei über 15-Jährigen Personen zu beurteilen. Er misst jedoch nicht tatsächliche Aggressionen, sondern lediglich die verbale Reaktion auf die in den Items verfassten verbalen Stimuli. Der Proband überprüft somit seine eigene Aggressionsbereitschaft.

Der Geltungsbereich des Fragebogens ist ebenfalls limitiert. Er sollte nicht eingesetzt werden bei deutlicher Minderintelligenz. Ebenfalls sollte er nicht zur Personalauswahl angewendet werden, da er leicht durchschaubar ist und dadurch in Richtung der „sozialen Erwünschtheit“ verzerrt werden kann.

Vielmehr soll der Fragebogen in folgenden Situationen seine Verwendung finden:

Im Rahmen der Forschung; dabei werden die Probanden durch Anonymität geschützt, sowie im klinischen Bereich zur Diagnosefindung; die Probanden sind in der Regel stark motiviert zu ihrer Genesung beizutragen (Hampel und Selg, 1975).

### 3.3.3 Aggressionstheorie des FAF

Dem FAF liegt die lernpsychologische Theorie aggressiven Verhaltens zu Grunde. Demnach werden Aggressionen erlernt, insbesondere durch Lernen am Erfolg und Lernen durch Beobachtung.

Andere Aggressionstheorien, wie die Triebtheorie von Freud und Lorenz oder die Frustrations-Aggressions-Theorie konnten wissenschaftlich nicht bestätigt werden (Hampel und Selg, 1975).

### 3.3.4 Darstellung der Aggressivitätsfaktoren

#### **Faktor 1: Spontane Aggressivität**

Probanden mit hohen Werten in dieser Skala gaben phantasierte, verbale oder körperliche Aggressionen sowohl gegen andere Menschen, als auch gegenüber Tieren zu. Diese Probanden reagieren häufig unbeherrscht, fühlen sich „stark“ in der Gruppe und haben eventuell sadistische Tendenzen.

Als beispielhafte Aussage dient Item 41:

„Gelegentlich kann ich einen Drang anderen weh zu tun, nicht beherrschen.“

Befragte mit niedrigen Werten im Faktor 1 beschreiben sich eher als beherrscht und ruhig.

Männer erreichen in diesem Faktor in allen Altersgruppen signifikant höhere Werte als Frauen. Jedoch nehmen die Werte mit steigendem Alter ab (Hampel und Selg, 1975).

#### **Faktor 2: Reaktive Aggressivität**

Reaktiv aggressives Verhalten wird gesellschaftlich größtenteils sanktioniert.

Eine Aussage aus dem FAF beschreibt dies anschaulich:

„Wird einer aus meinem Freundeskreis angepöbelt, so besorgen wir gemeinsam eine Strafe.“ (Item 9)

Probanden mit hohen Testwerten können sich entschieden durchsetzen und haben eine konformistische Grundhaltung.

Bei niedrigen Testergebnissen wird aggressives Verhalten weitgehend abgelehnt.

Männer erreichen erneut höhere Werte als Frauen. Die Testwerte sind jedoch stabil über alle Altersstufen hinweg (Hampel und Selg, 1975).

#### **Faktor 3: Erregbarkeit**

Die Items dieses Faktors sprechen die Affizierbarkeit an.

Werden hohe Werte in dieser Skala erreicht, liegt vermutlich ein Mangel an Affektsteuerung sowie eine geringe Frustrationstoleranz vor. Dies kann zu häufigerem Erleben von Zorn und Wut führen.

Ein Beispiel aus dem FAF: „Ich kann so wütend werden, dass ich z.B. Geschirr zerschlage“ (Item 5).

Bei niedrigen Testergebnissen hingegen bewerten die Probanden sich als ausgeglichen und gemütsruhig.

Es konnten keine signifikanten Alters- und Geschlechtsunterschiede in diesem Faktor festgestellt werden (Hampel und Selg, 1975).

### **Faktor 4: Selbstaggressionen bzw. Depressionen**

Die Items dieses Faktors fragen nach Selbstaggressionen, wie Selbstvorwürfen und Selbstmordabsichten, nach Depressivität, nach Misstrauen und Ressentiments.

Befragte, welche hohe Werte erreichen tendieren zu depressiver Verstimmtheit, Unzufriedenheit und einer negativen Lebenseinstellung.

Das Item 51 beschreibt dies mit der Aussage: „Bedenkt man alles Leid auf dieser Erde, so kann man eigentlich nur wünschen, nicht geboren zu sein.“

Niedrige Testergebnisse sprechen für eine ausgeglichene Stimmung, aber eventuell auch für eine unreflektierte Selbstzufriedenheit.

Männer erreichen niedrigere Werte als Frauen. Bei Männern sinken die Testwerte außerdem mit Erreichen der Volljährigkeit und erneut 40 Jahre danach (Hampel und Selg, 1975).

### **Faktor 5: Aggressionshemmung**

In diesem Faktor werden Aggressionshemmungen und allgemeine Gehemmtheiten beschrieben. Der 5. Faktor stellt ansatzweise den Gegenspieler zum 1.Faktor dar.

Hohe Werte in diesem Item erreichen Personen mit quälender Gewissenslast, niedrige Werte sprechen für eher rücksichtsloses Sozialverhalten.

Im Item 39 soll die Aussage „In den Fällen in denen ich gemogelt habe, bekam ich unerträgliche Gewissensbisse“ bewertet werden.

Die Werte der Aggressionshemmung steigen mit dem Alter. Frauen erreichen höhere Werte als Männer (Hampel und Selg, 1975).



### **Offenheitswerte**

Bei der Faktorenanalyse werden die Offenheitswerte auf Item-Ebene nicht berücksichtigt. Tatsächlich ist der Nutzen dieser Items umstritten.

Als Beispiel dient das Item 28: „Hin und wieder gebe ich ein Bisschen an.“

Besonders Probanden, die eine hohe Aggressionshemmung aufweisen, erreichen niedrige Offenheitswerte.

Niedrigere Werte werden mit zunehmendem Alter beobachtet und bei Frauen sind sie niedriger als bei Männern.

Vorsicht bei der Auswertung ist geboten bei Personen unter 40 Jahren, welche niedrige Offenheitswerte bei geringen Hemmungswerten erreichen (Hampel und Selg, 1975).

### **Summe der Aggressivität**

Die Faktoren 1-3 bilden zusammen die Summe der Aggressivitätsindikatoren ( $\Sigma$  Aggressivität). Es wird die Bereitschaft zur Aggression gegenüber der Umwelt bewertet.

Niedrigere Werte werden mit höherem Lebensalter und bei Frauen beobachtet (Hampel und Selg, 1975).

### **3.3.5 Normierungs- und Validierungsstudien**

Zur Normierung und Validierung des FAF führten Hampel und Selg mehrere Studien mit verschiedenen Kohorten durch.

### **Untersuchungen mit Straftätern**

Hampel führte eine Studie mit männlichen Inhaftierten von Jugendstrafanstalten und einer Kontrollgruppe durch. Er unterteilte die Insassen in vier Gruppen: Eigentumsdelikte, Raub, Gewaltdelikte und Sittlichkeitsdelikte. Nur im 3. Faktor (Erregbarkeit) konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Besonders hohe Werte erreichten dabei die Gewalttäter.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichen die Straftäter insgesamt höhere Mittelwerte in den Faktoren 1 bis 4, sowie der Summe der Aggressivität. Dagegen

sind die Werte der Aggressionshemmung niedriger. Es konnte festgestellt werden, dass die höchsten Hemmungen bei Sittlichkeitstätern bestehen (Hampel und Selg, 1975).

Eine Validierungsstudie mit erwachsenen Straftätern wurde von Selg geleitet. Er unterschied folgende Gruppen: Eigentumsdelikte, Körperverletzungsdelikte, Sexualdelikte, sowie Strafgefangene mehrerer dieser Bereiche.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen festgestellt werden. Allerdings konnte ein Trend beobachtet werden, nachdem Sexualstraftäter erhöhte Werte im 2. Faktor aufweisen.

Signifikante Unterschiede wurden im Vergleich der Straftäter mit der Normstichprobe gefunden. Demnach erzielten Straftäter signifikant erhöhte Werte in den Faktoren 3 und 4 sowie der Summe der Aggression. Auffallend ist, dass keine signifikant erniedrigten Werte in der Aggressionshemmung bei den Straftätern nachweisbar waren. Erklärungsansätze hierfür sind: Der Einfluss der Inhaftierung sowie die Tatsache, dass Straftäter in Hinsicht auf ihre erhöhte Aggressionsneigung eine relativ erniedrigte Aggressionshemmung haben (Hampel und Selg, 1975).

Werden die jugendlichen mit den erwachsenen Straftätern verglichen, können keine signifikanten Unterschiede verdeutlicht werden. Lediglich der Alterstrend konnte bestätigt werden, denn die Jugendstraftäter erreichten höhere Werte in der spontanen Aggressivität und erniedrigte Werte im Faktor 5 (Hampel und Selg, 1975).

### **Die Normstichprobe**

Die Daten von insgesamt 630 Probanden, davon 313 Männern (49,7%) und 317 Frauen (50,3%) wurden in der Normstichprobe ausgewertet. Das Mindestalter lag bei 15 Jahren.

#### **Geschlechtsunterschiede:**

Männliche Probanden erreichen in den ersten beiden Faktoren und der Summe der Aggression höhere Werte als Frauen derselben Altersgruppe.

Im Faktor 4 und 5 weisen Frauen über 40 Jahren erhöhte Werte auf.

### Altersunterschiede:

Alterstrends konnten im Faktor 1 und 5 ermittelt werden. Die spontane Aggressivität sinkt mit dem Alter deutlich ab und die Aggressionshemmung steigt an.

Die Selbstaggressionen sinken nur bei Männern signifikant ab.

### Status- und Bildungsunterschiede:

Nur bei Männern wurde der Einfluss von Status und Bildung untersucht.

Es wurden drei Gruppen je nach Berufsangabe gebildet: obere Mittelschicht, untere Mittelschicht und Unterschicht. In den Faktoren 1 bis 4, sowie der Summe der Aggressivität erreichte die Unterschicht die höchsten Werte und die obere Mittelschicht die niedrigsten Werte. Nur in der Skala 5 fanden sich keine Schichtunterschiede. In der Literatur wird dies durch eine besondere Belastung der unteren Schichten erklärt, welche frustrierend wirkt. Dadurch dass in unserer Gesellschaft auf Frustration häufig mit Aggression reagiert wird, lassen sich diese Werte erklären.

Bei Betrachtung der Schulbildung ergeben sich leicht andere Ergebnisse. Wer einen Volksschulabschluss hat, erreicht in den Faktoren 2, 3 und 5 höhere Werte, auffallend niedrig fallen diese Werte hingegen bei Abiturabsolventen aus (Hampel und Selg, 1975).

## 3.4 Laborverfahren

Bei jedem Probanden wurde eine Blutentnahme durchgeführt, um die DNA zu extrahieren, welche für die Genotypisierung verwendet wurde. Die Extraktion der DNA und die anschließende Genotypisierung wurden nach Standardverfahren der Arbeitsgruppe Molekulare Neurobiologie durchgeführt.

### 3.4.1 DNA – Extraktion

Im Rahmen des Interviews wurde allen Probanden venöses Blut abgenommen. Es wurden EDTA-Monovetten (Sarstedt, Hilden) verwendet, um die Blutgerinnung zu verhindern.

Die Extraktion der DNA erfolgte mit Hilfe des QIAamp DNA Blood Maxi Kits und folgte den Anweisungen im Handbuch (QIAGEN, 2005).

### **Zelllyse**

Das gefrorene EDTA-Blut wurde bei Raumtemperatur aufgetaut. Zu 10ml Blut wurden 500µl Proteinase K gegeben. Die Proteinase K baut DNA-Bindeproteine ab, so dass die DNA leichter zugänglich wird, und inaktiviert endogene Nukleasen, welche später die PCR stören könnten.

Anschließend wurden 12ml AL-Puffer (Guanidin-HCL) hinzugefügt. Nach Durchmischung der Proben auf dem Vortexer für zwei Minuten, wurden diese für 30 Minuten im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln inkubiert um eine optimale Zelllyse zu erreichen.

### **Bindung an die Silikamembran**

Zur Fällung der DNA auf die Silikagel-Säule wurde 10ml Ethanol (96-100%) hinzugefügt. Die Probe wurde danach 2 Minuten mit dem Vortexer durchgemischt und auf die Silikamembran aufgebracht. Anschließend wurde bei 3000rpm (rotations pro Minute) und Raumtemperatur zentrifugiert. Durch die bestehenden Salz- und pH-Bedingungen wurde die DNA an die Säule gebunden. RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine blieben dagegen ungebunden und wurden über das Filtrat verworfen.

Im nächsten Schritt erfolgte die Zugabe von 5ml Guanidin-HCL-haltigen Puffers (Waschpuffer AW1, QIAGEN) um noch vorhandene Proteinverunreinigungen zu entfernen. Bei 5000rpm wurde eine Minute zentrifugiert.

Anschließend wurden 5ml eines ethanolhaltiger Puffers (Waschpuffer AW2, QIAGEN) dazugegeben und für 15 Minuten bei 5000rpm zentrifugiert. Dadurch wurden Verunreinigungen durch Guanidiniumsalze entfernt.

### **Elution der DNA**

Die Ablösung der DNA von der Silikagelmembran erfolgte unter Inkubation mit 1,5ml TRIS-Puffer (Puffer AE, QIAGEN, pH > 9) für 5 Minuten bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde mit 5000rpm zentrifugiert. Durch das basische Milieu konnte die DNA nicht mehr an der Silikamembran binden und verblieb im TRIS-Puffer.

Die so erhaltenen DNA-Lösungen wurden bis zur weiteren Verwendung bei -80°C gelagert.

### 3.4.2 DNA - Konzentrationsmessung

**Tabelle 3:** Verbrauchsmaterialien, Reagenzien und Geräte zur Konzentrationseinstellung

Material	Hersteller
96 well Platte	Greiner Bio-one, Frickenhausen
Human Genomic DNA 100ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf, Hamburg
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Micro Schraubröhre 2ml	Sarstedt, Nümbrecht
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
Material	Hersteller
Victor 3 Multilabelcounter 1420	Perkin Elmer inc., Massachusetts, USA
Optiplex GX620 Pentium 4 HT	Dell, Frankfurt

Die Konzentration wurde mit Hilfe von PicoGreen bestimmt, da für die Genotypisierung alle DNAs in etwa derselben Konzentration vorliegen sollten.

PicoGreen (Invitrogen, Karlsruhe) ist ein Fluoreszenzfarbstoff, welcher selektiv an doppelsträngige DNA bindet. Dadurch entsteht ein DNA-Farbstoff-Komplex, welcher Licht der Wellenlänge 480nm absorbiert. Dieser Komplex emittiert nach Anregung durch Lichtbestrahlung nun Licht mit einer Wellenlänge von 520nm. Die Anzahl der so emittierten Lichtquanten ist direkt proportional zur vorhandenen DNA. Durch eine Standardkurve bekannter DNA-Konzentrationen konnte daher die Konzentration der extrahierten DNA bestimmt werden.

### Standardverdünnungsreihe

Zunächst wurde eine Standardverdünnungsreihe mit DNA bekannter Konzentration hergestellt (100ng/μl, Clontech, Mountain View) (Tab.4). Dabei wurde die DNA im Verhältnis 1:1 mit H<sub>2</sub>O (bidest.) mit der Pipettenspitze vermischt. Die hergestellte Lösung diente der nächstniedrigeren Konzentration als Ausgangssubstanz.

**Tabelle 4:** Standardverdünnungsreihe

	A	B	C	D	E	F	G	H
Konz (ng/μl)	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,5625	0

### Vorverdünnung

Die DNA wurde hoch konzentriert gelagert, da sie in dieser Form stabiler ist. Im nächsten Schritt wurde die DNA im Verhältnis 1:10 mit H<sub>2</sub>O (bidest.) vorverdünnt, da die DNA-Konzentration unter 100ng/μl (Maximum der Standardkurve) liegen sollte, um genaue Messwerte zu erhalten.

Deshalb wurden je Probe 5μl DNA (Stammlösung) + 45μl H<sub>2</sub>O (bidest.) auf eine 96 *well Plate* (ABgene, Hamburg) mit Hilfe des Roboters (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer, Massachusetts) pipettiert.

### Herstellung des Picogreen- Gemischs

Das gefrorene PicoGreen-Reagenz wurde bei Raumtemperatur sechzig Minuten in einem lichtundurchlässigen Behältnis aufgetaut. Anschließend wurde es mit Tris-EDTA-Puffer in einem mit Aluminiumfolie verhüllten 50ml Röhrchen im Verhältnis 1:200 verdünnt.

### Vorbereitung der Messplatte

Die folgenden Pipettierschritte wurden alle mit dem Roboter durchgeführt. Es wurde die Messplatte 96 *well flat bottom plate, black* des Herstellers Greiner verwendet.

Zunächst wurden je Vertiefung (well) 50µl H<sub>2</sub>O (bidest.) vorgelegt. Danach wurden 5µl Standard in die Spalten 1 und 2 der Platte in Duplikaten als Verdünnungsreihe pipettiert. Begonnen wurde mit A1 und A2, je 100 ng/µl.

Die zuvor verdünnte DNA wurde anschließend in Duplikaten auf die Messplatte mit einem Volumen von 5µl pipettiert. Begonnen wurde an der Plattenposition A3. 145µl Picogreen-Gemisch wurden in jede Vertiefung pipettiert. Die Endverdünnung des Picogreens lag nun bei 1:200.

Der Transport der befüllten Platten in das Fluoreszenzmessgerät Victor<sup>3</sup> 1420 Multilabel Counter (Firma Perkin Elmer, Massachusetts) wurde von einem Greifarm der Janus Workstation (Firma Perkin Elmer, Massachusetts) verrichtet.

### **Messung der DNA-Konzentration**

Zur Konzentrationsmessung der DNA im Fluoreszenzmessgerät wurden die Messplatten 30 Sekunden in Doppelkreisen geschüttelt. Anschließend wurde das PicoGreen bei einer Wellenlänge von 485nm angeregt. Die Messung erfolgte bei 535nm für eine Dauer von 0,1 Sekunden pro Vertiefung.

Die Messergebnisse wurden direkt an den Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell) weitergeleitet, welcher aus den Doppelbestimmungen automatisch den Mittelwert ausrechnete.

### **Einstellung der DNA-Konzentration**

Die Konzentration der für die Genotypisierung verwendeten DNA sollte auf 50ng/µl eingestellt werden. Dafür wurde automatisch mit Hilfe der ermittelten Konzentrationswerte das Verhältnis von H<sub>2</sub>O (bidest.) zum DNA-Volumen der Ausgangslösung bestimmt welches benötigt wird um eine DNA-Konzentration von 50ng/µl zu erhalten. Der Roboter stellte diese Konzentration automatisch für eine Arbeitslösung von 500µl ein.

### 3.4.3 Genotypisierung

#### **iPLEX-Verfahren**

Die Genotypisierung der Proben wurde im Genetic Research Centre (GRC) vorgenommen. Hierfür wurde das iPLEX-Verfahren angewandt. Das Besondere an diesem Verfahren ist die gleichzeitige Durchführung von bis zu 36 PCR-Reaktionen in einem Reaktionsansatz.

Das iPLEX-Verfahren besteht aus folgenden drei Schritten. Im ersten Schritt wird eine klassische PCR der Genombereiche, in denen die SNPs liegen, durchgeführt. Danach folgt eine weitere modifizierte PCR, bei der für jedes Allel eines SNPs massenspezifische Produkte entstehen. Dieser Schritt stellt die eigentliche iPLEX-Reaktion dar. Im letzten Schritt werden die Massen im MALDI-TOF Massenspektrometer ermittelt.

#### **Die konventionelle PCR (*Polymerase Chain Reaction*)**

Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) können in vitro spezifische DNA-Sequenzen repliziert werden, welche zwischen zwei bekannten Basensequenzen liegen (Tab.5) und damit kleinste DNA-Mengen nachgewiesen werden. Als Startpunkt dienen der Polymerase komplementäre Oligonukleotide, sogenannte Primer (Tab.6)

**Tabelle 5:** Zu genotypisierende SNPs

SNP-ID	Gen	Allel	Chromosom	Position	Funktion
rs2005953	HTR4	C/G	5	147847332	Intron
rs7733401	HTR4	A/C	5	147836715	Intron



**Tabelle 6:** Primersequenzen

SNP-ID	Primer	Primersequenz	Fragmentlänge
rs2005953	1	ACGTTGGATGCATACCAGACCTTTGACAGC	120
	2	ACGTTGGATGGTGCCTAAGAATCAGCTGAG	
	Extend	CTTCCGATTGCTGCTCTCTCTG	
rs7733401	1	ACGTTGGATGAAGGAGTTGACGTCAGCAAG	118
	2	ACGTTGGATGCAGACCCCTCACATGTAGTA	
	Extend	ACATGTAGTAAAAGCCAGA	

Folgende Komponenten sind für die Durchführung der PCR nötig (Tab.7):

**Tabelle 7 :** Reagenzien für die PCR

Reagenz	Volumen einer Reaktion (µl)	Hersteller
Nanopure H <sub>2</sub> O	1,850	ELGA, Celle
10x PCR Puffer mit MgCl <sub>2</sub>	0,625	Qiagen, Hilden
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	0,325	Qiagen, Hilden
dNTP Mix (25mM)	0,100	ABgene, Hamburg
Primer Mix (500nM jeweils)	1,000	Qiagen, Hilden
Genomische DNA (5-10ng/µl)	2,500	
Hotstar Taq (5U/µl)	0,100	Qiagen, Hilden

Die PCR findet im Thermocycler (Firma Applied Biosystems) statt. Zunächst werden die Proben für 5 Minuten auf 95°C erhitzt (initiale Denaturierung). Es folgen 45 Zyklen, wobei jeder Zyklus aus drei Schritten besteht:

**Denaturierung:**

Durch Erhitzen des Gemisches auf 95°C für 20 Sekunden denaturiert die Doppelstrang-DNA und wird in Einzelstränge aufgetrennt.

### Annealing:

Die Primer lagern sich durch Abkühlen der Temperatur auf 56°C für 30 Sekunden an die Einzelstränge an.

### Elongation:

Die Temperatur wird im letzten Schritt auf 72°C erhöht und für eine Minute gehalten. Dies entspricht dem Arbeitsoptimum der Taq-Polymerase, welche aus dem thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* gewonnen wird.

Die Polymerase verlängert die Primer an deren freien 3'-OH-Enden durch Anlagerung von dATP, dGTP, dCTP und dTTP.

Nach dem letzten Zyklus bleibt die Temperatur für weitere drei Minuten bei 72°C (finale Elongation). Danach werden die Proben auf 12°C abgekühlt und gelagert.

Unter optimalen Umständen wird die DNA-Sequenz pro Zyklus verdoppelt und der die SNPs umgebende Bereich amplifiziert.

Da nicht alle Nukleotide bei der PCR aufgebraucht werden, wird abschließend *Shrimp alkaline phosphatase* (SAP) hinzugegeben. Dadurch werden die noch frei vorliegenden Nukleotide dephosphoryliert. Sie sind somit für die Polymerase nicht mehr verwendbar und stören den weiteren Reaktionsverlauf nicht (Tab.8).

**Tabelle 8:** SAP Mix

Reagenz	Volumen (µl)	Hersteller
Nanopure H <sub>2</sub> O	1,530	ELGA, Celle
10x SAP Puffer	0,170	Sequenom, San Diego, USA
SAP Enzyme (1U/µl)	0,300	Sequenom, San Diego, USA

### Die iPLEX-Reaktion

Nach der Dephosphorylierung konnte die iPLEX-Reaktion durchgeführt werden. Diese Reaktion ist eine modifizierte Form der Polymerasekettenreaktion.

Es werden spezielle Primer angefertigt, welche direkt neben dem interessierenden SNP anbinden. Außerdem werden anstatt der dNTPs Didesoxynukleotide (ddNTPs) verwendet. Von den ddNTPs kann nur eines an den Extensionsprimer angehängt werden. An den ddNTPs selbst ist keine Verlängerung mehr möglich. Der Extensionsprimer wird also um genau ein ddNTP verlängert (*single base extension*, SBE). Die ddNTPs verfügen außerdem über spezielle funktionelle Gruppen mit denen ihre Massen besser unterschieden werden können (Oeth et al., 2005). Zur Anlagerung der Didesoxyribonukleotide wird eine mutierte Polymerase benötigt.

Alle Reagenzien außer dem iPLEX Enzym wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurden sie in ein Röhrchen (15ml, Sequenom, San Diego) gegeben und auf dem Vortex2-Genie (Scientific Industries, Bohemia) gemischt und abzentrifugiert. Direkt vor Gebrauch wurde das iPLEX-Enzym, welches bei -20°C gelagert war, durch Umkippen vorsichtig gemischt und anschließend abzentrifugiert. Die benötigte Menge des Enzyms wurde dem Reaktionsmix zugegeben.

Dieser iPLEX-Mix (Tab.9) wurde in jedes *well* pipettiert. Daraufhin erfolgte die Reaktionsabfolge im Thermocycler (Applied Biosystems, Foster City).

Im ersten Schritt, der initialen Denaturierung, wurde die DNA bei 94°C 30 Sekunden erhitzt.

Im zweiten Schritt wurden die Proben erneut 5 Sekunden bei 94°C erwärmt.

Es folgte das *Annealing* bei 52°C für weitere 5 Sekunden (dritter Schritt) und die Elongation bei 80°C für 5 Sekunden (vierter Schritt).

Die Schritte drei und vier wurden fünf Mal wiederholt. Anschließend wurde die Reaktionskette wieder ab Schritt zwei wiederholt. Insgesamt wurden 40 Zyklen durchlaufen bis die finale Elongationsreaktion bei 72°C für 3 Minuten die iPLEX-Reaktion beendet und auf 4°C abgekühlt.

Die Proben wurden nach der iPLEX-Reaktion entsalzt um Störungen bei der nachfolgenden Messung im Massenspektrometer zu verhindern. Sie wurden dazu mit einem Ionenaustauscherharz (SpectroClean Resin, Firma Sequenom) aufbereitet.

**Tabelle 9:** iPLEX-Mix

Reagenz	Volumen (µl)	Hersteller
Nanopure H <sub>2</sub> O	0,755	ELGA, Celle
10x iPLEX Puffer	0,200	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Abbruchmix	0,200	Sequenom, San Diego, USA
Primer Mix (7µM: 14µM)	0,804	Metabion, Martinsried
iPLEX Enzyme	0,041	Sequenom, San Diego, USA

### Messung im MALDI-TOF

Die Messung der Primerextensionsprodukte erfolgte mit Siliziumchips, auf denen 384 Matrixpunkte vorpräpariert sind. Die Siliziumchips bestanden aus 2-Hydroxypicolinsäure. Somit wurde das Auskristallieren der DNA verhindert, welches die Messung negativ beeinflusst hätte. In jeden Matrixspot wurde eine Probe gefüllt und im MassARRAY MALDI-TOF System (***Matrix-Assisted Laser Desorbtion/Ionisation***, Firma Sequenom) mit Laser für einige Nanosekunden beschossen und dadurch verdampft und ionisiert.

Durch Messung der Zeit, welche die Ionen benötigten, um nach Beschleunigung im Vakuum durch einen Kanal zu fliegen, konnte die Masse bestimmt werden. Schwerere Ionen fliegen grundsätzlich langsamer als leichtere Ionen.

Mit Hilfe der Analysesoftware konnten die vorliegenden Allele durch Kenntnis der Masse des Primers und der Didesoxynukleotide berechnet werden.

### 3.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS 14.0 Software (*Statistical Package for Social Sciences*, Inc Chicago, 2005) durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde festgelegt, dass  $p \leq 0,05$  als signifikant und  $p \leq 0,1$  als Trend gewertet wird.

In der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse nur für Gesamt: m (männlich, 1) + w (weiblich, 2) berechnet und ausschließlich Rohwerte verwendet.

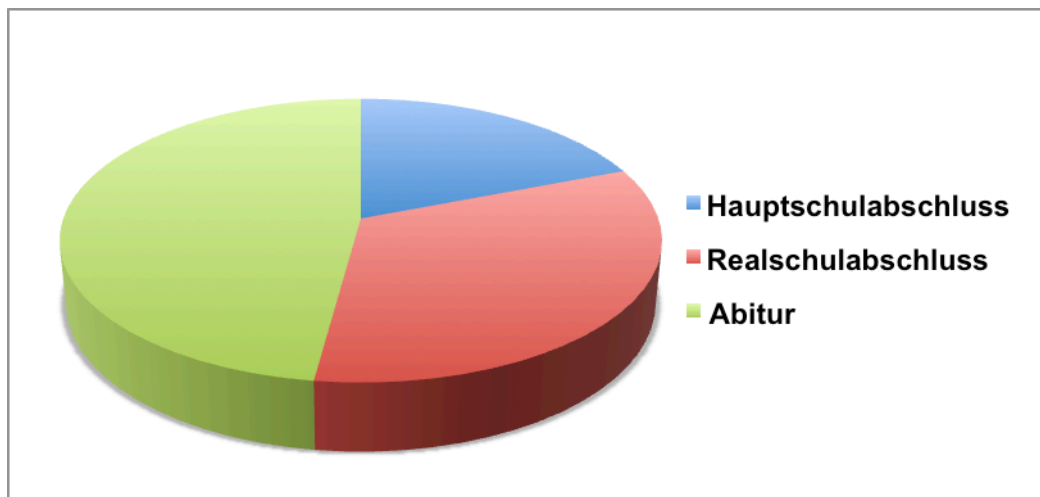
Danach wurden multivariate Varianzanalysen (MANOVAs) berechnet unter Berücksichtigung der FAF-Skalen, des Genotyps oder Allels und des Geschlechts. Kontrolliert wurde dabei nach Alter und Bildungsgrad (gering, mittel, hoch).

Der Haupteffekt gibt an, wie viel der erklärten Varianz durch Genotyp/ Allel determiniert wird.

## 4 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie wurde eine Genotypisierung zweier Polymorphismen im HTR4-Gen durchgeführt. Identifiziert werden sollten Assoziationen dieser Polymorphismen mit aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen, welche mit Hilfe des FAF detektiert wurden. Es wurden die Ergebnisse in den verschiedenen Faktoren des FAF (Spontane Aggression, reaktive Aggression, Erregbarkeit, Selbstaggressionen, Aggressionshemmung, Offenheitswerte und Summe der Aggression) jeweils mit den Genotypen, den gruppierten Genotypen und den Allelen betrachtet und in Verbindung gebracht.

Alle Probanden kamen aus dem Großraum München und waren deutscher Abstammung. Insgesamt wurden 445 Probanden untersucht. Der höchste erreichte Schulabschluss war bei 85 Probanden (19%) der Hauptschulabschluss, bei 147 (33%) der Realschulabschluss und bei 213 (48%) das Abitur. Das Alter der Probanden lag zwischen 20 und 72 Jahren. Der Mittelwert (MW) betrug 42,39, die Standardabweichung (SD) 14,705.



**Abb. 6:** Höchster Schulabschluss Probanden

## 4.1 Analyse des Polymorphismus rs2005953

Es wurden insgesamt 436 Probanden auf diesen Polymorphismus untersucht, 44% (190) der Teilnehmer waren Männer, 56% (246) waren Frauen.

### 4.1.1 Genotypverteilung

Die Genotypverteilung der Stichprobe wurde mit dem chi-Quadrat Test nach Pearson gerechnet und lag für rs2005953 innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums ( $F=0,015$ ,  $df=1$ ,  $p=0,45$ ) (Tab.10).

**Tabelle 10:** Darstellung der Genotypverteilung

	Genotyp C/C	Genotyp C/G	Genotyp G/G	Gesamt
n (Anzahl)	99	214	123	436
%	23	49	28	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu der Genotypenfrequenz in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Genotyps zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.11).

Der Genotyp zeigte einen Haupteffekt ( $F=2,149$ ;  $df=12/848$ ;  $p=0,012$ ).

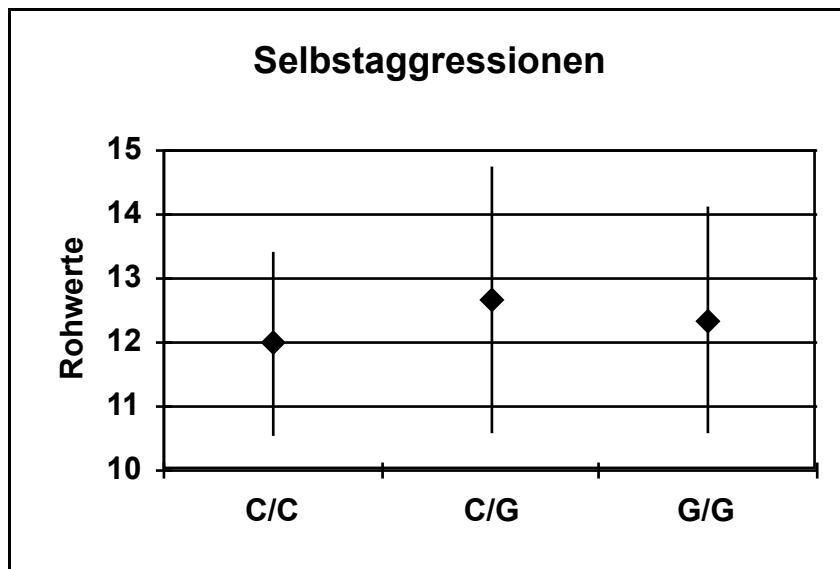
Desweiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Genotypenverteilung und dem Faktor Selbstaggressionen ( $F=5,486$ ;  $df=2/428$ ;  $p=0,004$ ) festgestellt werden. Homozygote Genotypen mit C/C erreichten niedrigere Werte, als heterozygote und homozygote G/G Träger (Abb.7).

## Ergebnisse

**Tabelle 11:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs2005953

FAF	Genotyp C/C MW (SD)	Genotyp C/G MW (SD)	Genotyp G/G MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	20,76 (2,031)	20,93 (2,728)	20,63 (2,327)	0,752	0,472
Reaktive Aggressivität	15,27 (2,494)	15,38 (2,314)	14,96 (2,152)	1,266	0,283
Erregbarkeit	16,40 (2,725)	16,00 (2,449)	16,04 (2,186)	0,941	0,391
Selbst- aggressionen	11,98 (1,428)	12,66 (2,083)	12,34 (1,769)	5,486	<b>0,004</b>
Aggressions- hemmungen	15,48 (1,803)	15,45 (2,031)	15,65 (2,301)	0,485	0,616
Offenheitswerte	14,73 (2,373)	14,93 (2,089)	14,76 (1,934)	0,352	0,703
Summe der Aggression	52,43 (5,964)	52,32 (6,291)	51,63 (5,309)	0,695	0,500

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung



**Abb.7:** FAF-Rohwerte Selbstaggressionen (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Genotypenverteilung des Polymorphismus rs2005953 ( $p=0,004$ )



#### 4.1.2 Gruppierte Genotypen (Allelträger)

Im ersten Schritt wurden die Träger des G-Allels (G/G und C/G) mit den Probanden verglichen, welche kein G-Allel (C/C) tragen (Tab.12).

**Tabelle 12:** Darstellung der Gruppenverteilung

	C/C	C/G + G/G	Gesamt
n (Anzahl)	99	337	436
%	23	77	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu den in Gruppen eingeteilten Genotypen in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten.

**Tabelle 13:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Gruppenverteilung des Polymorphismus rs2005953

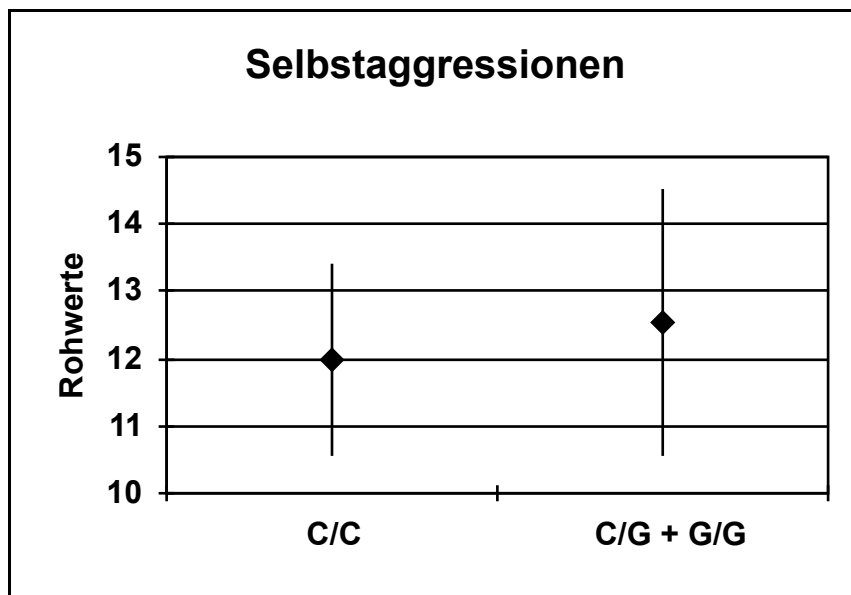
FAF	C/C MW (SD)	C/G + G/G MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	20,76 (2,031)	20,82 (2,589)	0,037	0,848
Reaktive Aggressivität	15,27 (2,494)	15,23 (2,262)	0,002	0,962
Erregbarkeit	16,40 (2,725)	16,02 (2,353)	1,892	0,170
Selbst-aggressionen	11,98 (1,428)	12,55 (1,977)	8,248	<b><u>0,004</u></b>
Aggressions-hemmungen	15,48 (1,803)	15,52 (2,133)	0,253	0,615
Offenheitswerte	14,73 (2,373)	14,87 (2,032)	0,284	0,594
Summe der Aggression	52,43 (5,964)	52,07 (5,952)	0,221	0,638

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

## Ergebnisse

Der Vergleich der G-Allelträger mit den homozygoten C/C-Trägern zeigte einen Haupteffekt ( $F=3,239$ ;  $df=6/425$ ;  $p=0,004$ ).

Es liegt eine signifikante Assoziation der Gruppenverteilung mit dem Faktor Selbstaggressionen ( $F=8,248$ ;  $df=1/430$ ;  $p=0,004$ ) vor. Homozygote Träger des Genotyps C/C erreichten niedrigere Werte, als alle anderen Genotypen (Abb.8)



**Abb.8:** FAF-Rohwerte Selbstaggressionen (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Gruppenverteilung des Polymorphismus rs2005953 ( $p=0,004$ )

Im zweiten Schritt wurden die Träger des C-Allels (C/C und C/G) mit den Probanden verglichen, welche kein C-Allel (G/G) tragen.

**Tabelle 14:** Darstellung der Gruppenverteilung

	C/C + C/G	G/G	Gesamt
n (Anzahl)	313	123	436
%	72	28	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu den in Gruppen eingeteilten Genotypen in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine

## Ergebnisse

mögliche Assoziation zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.15).

**Tabelle 15:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Gruppenverteilung des Polymorphismus rs2005953

FAF	C/C + C/G MW (SD)	G/G MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	20,88 (2,526)	20,63 (2,327)	1,151	0,284
Reaktive Aggressivität	15,35 (2,369)	14,96 (2,152)	2,198	0,139
Erregbarkeit	16,13 (2,542)	16,04 (2,186)	0,167	0,683
Selbst-aggressionen	12,45 (1,924)	12,34 (1,769)	0,308	0,579
Aggressions-hemmungen	15,46 (1,959)	15,65 (2,301)	0,941	0,333
Offenheitswerte	14,87 (2,181)	14,76 (1,934)	0,186	0,666
Summe der Aggression	52,36 (6,180)	51,63 (5,309)	1,391	0,239

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es liegt kein Haupteffekt vor ( $F=0,586$ ;  $df=6/425$ ;  $p=0,724$ ). Auch für die einzelnen Faktoren konnte weder ein signifikanter Zusammenhang noch ein Trend beobachtet werden.

### 4.1.3 Allele

Die Allelverteilung im HTR4-Polymorphismus rs2005953 zeigt eine relativ einheitliche Verteilung der beiden Allele (Tab.16).

## Ergebnisse

**Tabelle 16:** Darstellung der Allelverteilung

	C-Allel	G-Allel	Gesamt
n (Anzahl)	412	460	872
%	47	53	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu den Allelen in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Allels zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.17).

**Tabelle 17:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Allelverteilung des Polymorphismus rs2005953

FAF	C-Allel MW (SD)	G-Allel MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	20,85 (2,415)	20,77 (2,521)	0,328	0,567
Reaktive Aggressivität	15,33 (2,397)	15,16 (2,234)	0,840	0,360
Erregbarkeit	16,20 (2,586)	16,02 (2,307)	1,164	0,281
Selbst-aggressionen	12,33 (1,827)	12,49 (1,924)	1,785	0,182
Aggressions-hemmungen	15,47 (1,921)	15,56 (2,177)	0,845	0,358
Offenheitswerte	14,83 (2,226)	14,84 (2,005)	0,002	0,966
Summe der Aggression	52,38 (6,122)	51,95 (5,785)	1,069	0,301

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es konnte kein Haupteffekt nachgewiesen werden ( $F=1,332$ ;  $df=6/861$ ;  $p=0,240$ ). Die Subskalen des FAF zeigten ebenfalls weder signifikante Zusammenhänge noch Trends.

## 4.2 Analyse des Polymorphismus rs7733401

Es wurden insgesamt 445 Probanden auf diesen Polymorphismus untersucht, 44% (196) der Teilnehmer waren Männer, 56% (249) waren Frauen.

### 4.2.1 Genotypverteilung

Die Genotypverteilung der Stichprobe lag für rs7733401 innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums und wurde mit Hilfe des chi-Quadrat Tests nach Pearson berechnet ( $F=0,014$  ,  $df=1$  ,  $p=0,76$  ) (Tab.18).

**Tabelle 18:** Darstellung der Genotypverteilung

	Genotyp A/A	Genotyp A/C	Genotyp C/C	Gesamt
n (Anzahl)	42	185	218	445
%	9	42	49	100

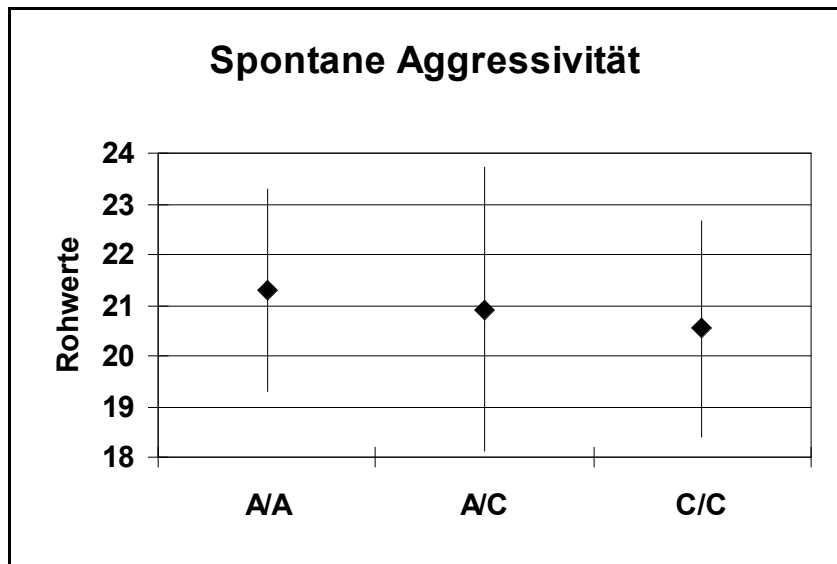
Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu der Genotypenfrequenz in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Genotyps zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.19). Es konnte kein Haupteffekt nachgewiesen werden ( $F=1,111$ ;  $df=12/866$ ;  $p=0,347$ ). Die Assoziation mit den Faktoren Spontane Aggressivität ( $F=2,659$ ;  $df=2/437$ ;  $p=0,071$ ), Reaktive Aggressivität ( $F=2,923$ ;  $df=2/437$ ;  $p=0,055$ ) und der Summe der Aggression ( $F=2,832$ ;  $df=2/437$ ;  $p=0,060$ ) zeigte einen Trend. Homozygote C/C- Träger erreichten niedrigere Werte, als die anderen Genotypen (Abb.9-11).

## Ergebnisse

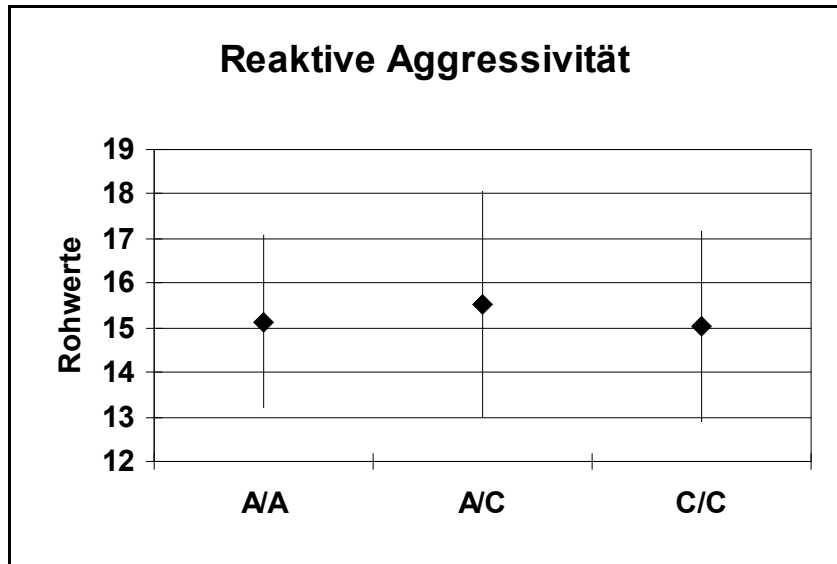
**Tabelle 19:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Genotypenverteilung des Polymorphismus rs7733401

FAF	Genotyp A/A MW (SD)	Genotyp A/C MW (SD)	Genotyp C/C MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	21,29 (2,009)	20,92 (2,810)	20,53 (2,119)	2,659	<b>0,071</b>
Reaktive Aggressivität	15,14 (1,933)	15,52 (2,560)	15,02 (2,137)	2,923	<b>0,055</b>
Erregbarkeit	16,55 (2,452)	16,17 (2,389)	15,94 (2,460)	1,493	0,226
Selbst-aggressionen	12,74 (1,712)	12,42 (1,935)	12,35 (1,821)	0,773	0,462
Aggressions-hemmungen	15,55 (2,062)	15,47 (2,038)	15,59 (2,069)	0,163	0,849
Offenheitswerte	15,24 (2,139)	14,78 (2,027)	14,81 (2,147)	0,693	0,501
Summe der Aggression	52,98 (5,257)	52,62 (6,551)	51,50 (5,332)	2,832	<b>0,060</b>

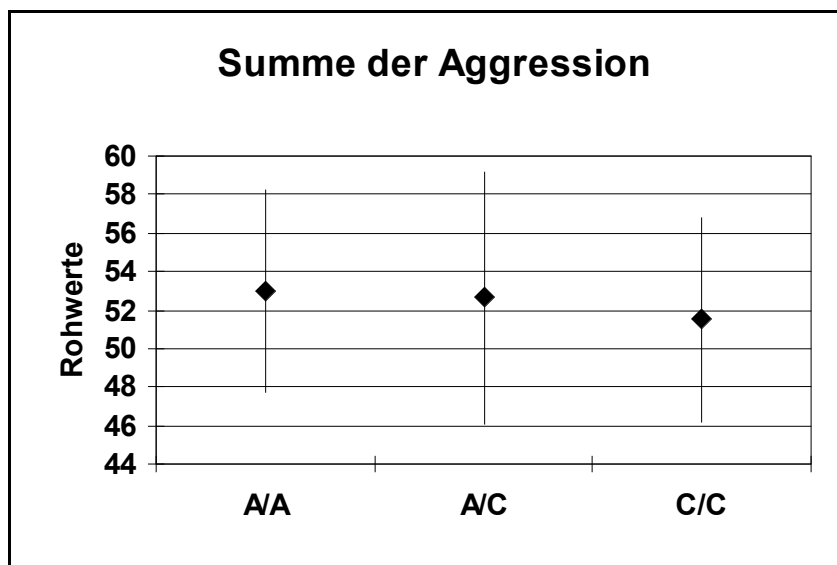
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung



**Abb.9:** FAF-Rohwerte Spontane Aggressivität (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Genotypenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,071$ )



**Abb.10:** FAF-Rohwerte Reaktive Aggressivität (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Genotypenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,055$ )



**Abb.11:** FAF-Rohwerte Summe der Aggression (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Genotypenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,060$ )

#### 4.2.2 Gruppierte Genotypen (Allelträger)

Im ersten Schritt wurden die Träger des A-Allels (A/A und A/C) mit den Probanden verglichen, welche kein A-Allel (C/C) tragen (Tab.20).

**Tabelle 20:** Darstellung der Gruppenverteilung

	A/A + A/C	C/C	Gesamt
n (Anzahl)	227	218	445
%	51	49	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden zu den in Gruppen eingeteilten Genotypen in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.21).

**Tabelle 21:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Gruppenverteilung des Polymorphismus rs7733401

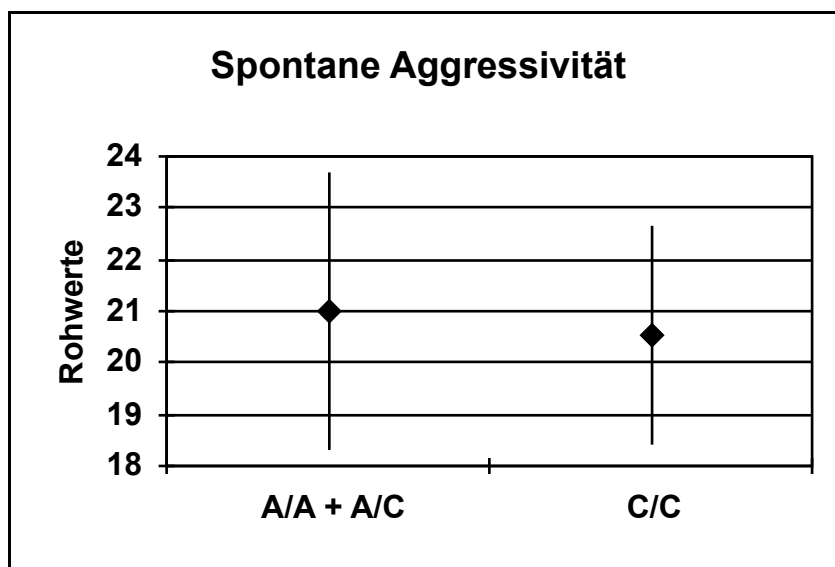
FAF	A/A + A/C MW (SD)	C/C MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	20,99 (2,692)	20,53 (2,119)	4,861	<b><u>0,028</u></b>
Reaktive Aggressivität	15,45 (2,457)	15,02 (2,137)	4,764	<b><u>0,030</u></b>
Erregbarkeit	16,24 (2,400)	15,94 (2,460)	2,157	0,143
Selbst-aggressionen	12,48 (1,896)	12,35 (1,821)	0,710	0,400
Aggressions-hemmungen	15,48 (2,038)	15,59 (2,069)	0,106	0,745
Offenheitswerte	14,86 (2,051)	14,81 (2,147)	0,056	0,813
Summe der Aggression	52,68 (6,322)	51,50 (5,332)	5,621	<b><u>0,018</u></b>



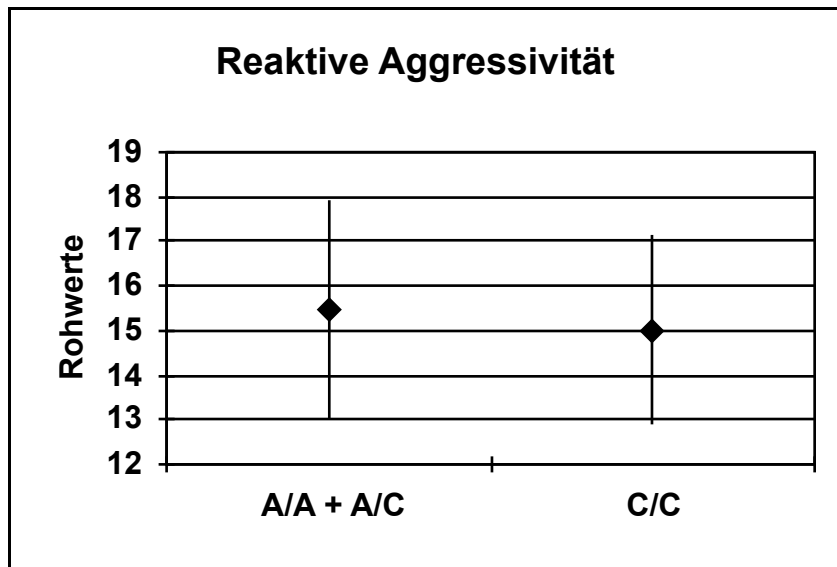
## Ergebnisse

Es konnte kein Haupteffekt bei der Assoziation der Gruppen und der Ergebnisse des FAF nachgewiesen werden ( $F=1,194$ ;  $df=6/434$ ;  $p=0,308$ ).

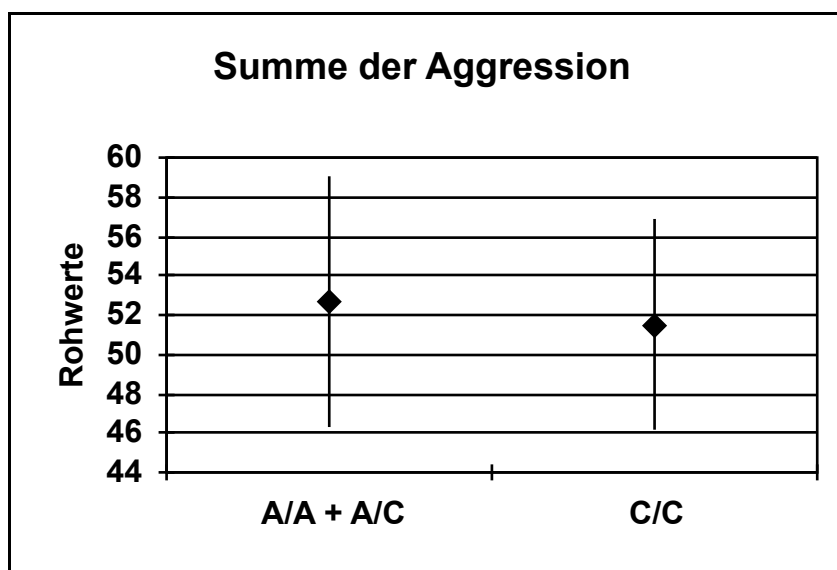
In den Faktoren Spontane Aggressivität ( $F=4,861$ ;  $df=1/439$ ;  $p=0,028$ ), Reaktive Aggressivität ( $F=4,764$ ;  $df=1/439$ ;  $p=0,030$ ) und Summe der Aggression ( $F=5,621$ ;  $df=1/439$ ;  $p=0,018$ ) konnten jeweils signifikante Effekte festgestellt werden. Homozygote C/C-Träger erreichen niedrigere Werte, als die anderen Genotypen (Abb. 12-14).



**Abb.12:** FAF-Rohwerte Spontane Aggressivität ( $MW \pm SD$ ) assoziiert mit Gruppenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,028$ )



**Abb.13:** FAF-Rohwerte Reaktive Aggressivität (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Gruppenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,030$ )



**Abb.14:** FAF-Rohwerte Summe der Aggression (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Gruppenverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,018$ )

Im zweiten Schritt wurden die Träger des C-Allels (A/C und C/C) mit den Probanden verglichen, welche kein C-Allel (A/A) tragen.

## Ergebnisse

**Tabelle 22:** Darstellung der Gruppenverteilung

	A/A	A/C + C/C	Gesamt
n (Anzahl)	42	403	445
%	9	91	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurden mit den in Gruppen eingeteilten Genotypen in Beziehung gesetzt, um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.23).

**Tabelle 23:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Gruppenverteilung des Polymorphismus rs7733401

FAF	A/A MW (SD)	A/C + C/C MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	21,29 (2,099)	20,71 (2,465)	1,759	0,185
Reaktive Aggressivität	15,14 (1,933)	15,25 (2,351)	0,960	0,757
Erregbarkeit	16,55 (2,452)	16,05 (2,428)	1,783	0,182
Selbst-aggressionen	12,74 (1,712)	12,38 (1,872)	1,260	0,262
Aggressions-hemmungen	15,55 (2,062)	15,53 (2,053)	0,110	0,740
Offenheitswerte	15,24 (2,139)	14,79 (2,090)	1,375	0,242
Summe der Aggression	52,98 (5,257)	52,01 (5,941)	0,970	0,325

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es konnte kein Haupteffekt festgestellt werden ( $F=0,905$ ;  $df=6/434$ ;  $p=0,491$ ). Die Subskalen des FAF zeigten ebenfalls weder signifikante Zusammenhänge noch Trends.

## 4.2.3 Allele

Bei der Allelverteilung im HTR4-Polymorphismus rs7733401 war das C-Allel mit 70% deutlich stärker vertreten, als das A-Allel mit 30% (Tab.24).

**Tabelle 24:** Darstellung der Allelverteilung

	A-Allel	C-Allel	Gesamt
n (Anzahl)	269	621	890
%	30	70	100

Die Ergebnisse in den einzelnen Aggressivitätsfaktoren des FAF wurde mit den Allelen in Beziehung gesetzt um Hinweise auf eine mögliche Assoziation eines Allels zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen zu erhalten (Tab.25).

Es konnte kein Haupteffekt nachgewiesen werden ( $F=0,993$ ;  $df=6/879$ ;  $p=0,429$ ).

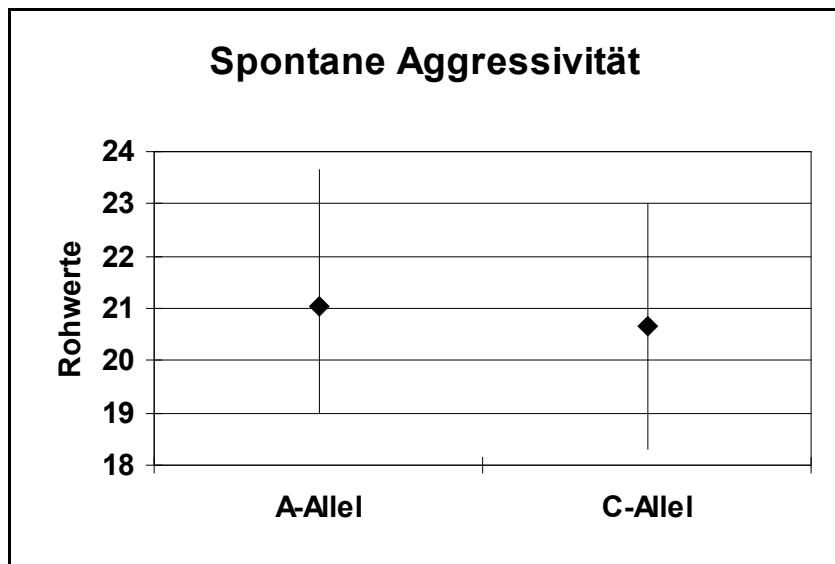
In den Untergruppen Spontane Aggressivität ( $F=5,240$ ;  $df=1/884$ ;  $p=0,022$ ) und Summe der Aggression ( $F=5,154$ ;  $df=1/884$ ;  $p=0,023$ ) konnten signifikante Assoziationen nachgewiesen werden. Der Faktor Erregbarkeit zeigte einen Trend ( $F=3,015$ ;  $df=1/884$ ;  $p=0,083$ ). Das A-Allel ist mit höheren Werten in diesen Faktoren des FAF assoziiert (Abb. 15-17).

## Ergebnisse

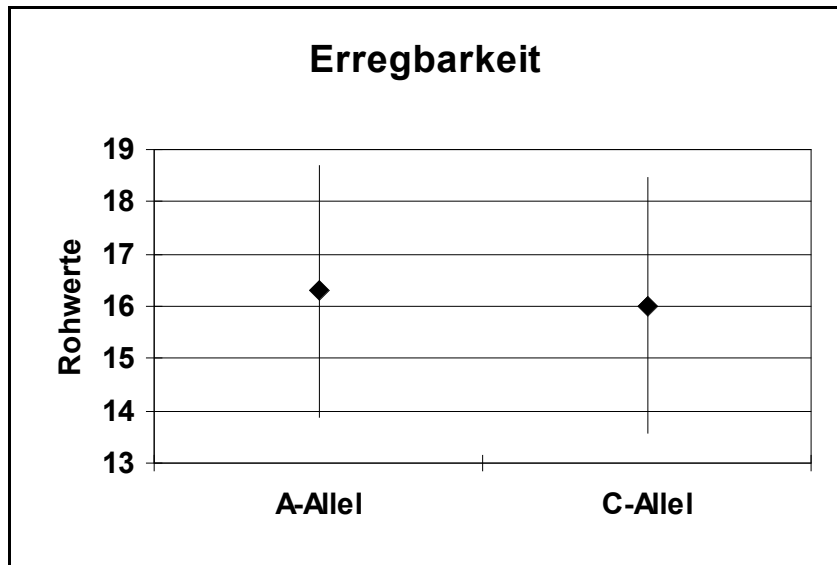
**Tabelle 25:** Assoziation der Ergebnisse des FAF mit der Allelverteilung des Polymorphismus rs7733401

FAF	A-Allel MW (SD)	C-Allel MW (SD)	F Prüfgröße	p Signifikanz
Spontane Aggressivität	21,04 (2,607)	20,65 (2,349)	5,240	<b>0,022</b>
Reaktive Aggressivität	15,40 (2,382)	15,17 (2,279)	2,400	0,122
Erregbarkeit	16,29 (2,406)	16,01 (2,438)	3,015	<b>0,083</b>
Selbst-aggressionen	12,52 (1,868)	12,37 (1,853)	1,260	0,262
Aggressions-hemmungen	15,49 (2,038)	15,55 (2,057)	0,006	0,938
Offenheitswerte	14,92 (2,065)	14,80 (2,108)	0,492	0,483
Summe der Aggression	52,73 (6,160)	51,83 (5,736)	5,154	<b>0,023</b>

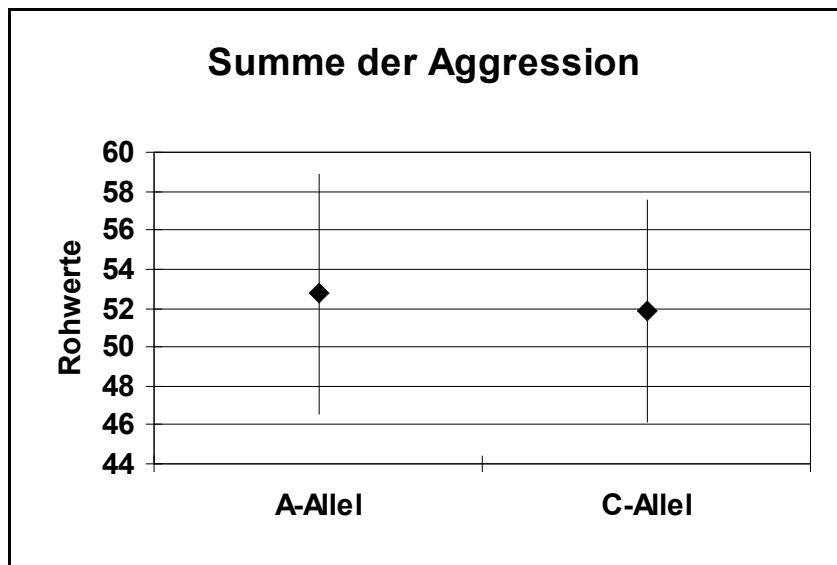
MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung



**Abb.15:** FAF-Rohwerte Spontane Aggressivität (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Allelverteilung des Polymorphismus rs7733401 (p=0,022)



**Abb.16:** FAF-Rohwerte Erregbarkeit (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Allelverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,083$ )



**Abb.17:** FAF-Rohwerte Summe der Aggression (MW  $\pm$  SD) assoziiert mit Allelverteilung des Polymorphismus rs7733401 ( $p=0,023$ )

## **5 Diskussion**

### **5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem HTR4 Gen, welches für die Bildung des 5-HT<sub>4</sub> Rezeptors verantwortlich ist und aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen besteht. Dafür wurden die Polymorphismen rs2005953 und rs7733401 des HTR4 Gens genotypisiert und der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) an 445 erwachsenen Probanden durchgeführt.

Beide Polymorphismen wurden jeweils getrennt nach Genotypen, gruppierten Genotypen und Allelen auf eine Assoziation mit den Ergebnissen in den verschiedenen Faktoren des FAF untersucht.

In die Analyse des Polymorphismus rs2005953 wurden 436 Probanden eingeschlossen. Sowohl für die Genotypverteilung ( $p=0,012$ ) als auch für die Verteilung der G-Allelträger ( $p=0,004$ ) konnte ein Haupteffekt identifiziert werden, desgleichen eine signifikante Assoziation mit dem Faktor Selbstaggression. Hier erreichten C/C-Homozygote niedrigere Werte, als Heterozygote und G/G-Homozygote ( $p=0,004$ ), respektive G-Allelträger höhere Werte als Träger des homozygoten Genotyps CC ( $p=0,004$ ).

Der Polymorphismus rs7733401 wurde bei 445 Probanden untersucht.

Die Genotypen, gruppierten Genotypen und Allele zeigten keinen Haupteffekt und keinen Trend. Die Faktoren spontane Aggressivität (Trend bei der Genotypenverteilung ( $p=0,071$ ), signifikante Assoziation bei A-Allelträgern gegenüber CC-Homozygoten ( $p=0,028$ ) und Allelverteilung ( $p=0,022$ )), reaktive Aggressivität (Trend bei der Genotypenverteilung ( $p=0,055$ ), signifikante Assoziation bei der Allelverteilung ( $p=0,03$ )), Erregbarkeit (Trend bei der Allelverteilung ( $p=0,083$ )) und Summe der Aggression (Trend bei der Genotypenverteilung

( $p=0,06$ ), signifikante Assoziation bei A-Allelträgern gegenüber CC-Homozygoten ( $p=0,018$ ) und der Allelverteilung ( $p=0,023$ ) sind mit höheren Werten für das A-Allel bzw Genotyp assoziiert.

### 5.2 Diskussion der Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine Assoziationsstudie, welche den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bestimmter Allele mit dem Merkmal Aggression untersucht.

Die Verteilung der Allele und Genotypen variiert jedoch zwischen verschiedenen Ethnien. In diese Studie wurden daher nur deutschstämmige Probanden eingeschlossen. Dies hat den Vorteil, dass eine homogene Population untersucht und das Risiko falscher Ergebnisse reduziert wird. Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse eventuell nicht auf andere Populationen übertragen werden können.

Einen Vergleich der vorliegenden Stichprobe mit anderen Populationen zeigen die Tabellen 26 und 27, welche mit Hilfe von HapMap erstellt wurden ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)).

Beim Polymorphismus rs2005953 sind die Allele beinahe gleich verteilt mit leichtem Überwiegen des G-Allels. Ein ähnliches Verteilungsmuster findet sich bei den japanischen und chinesischen Populationen. Bei der europäischen Population ist das Verhältnis mit 58,3% C-Allelträgern und 41,7% G-Allelträgern leicht zugunsten eines häufigeren C-Allels verschoben. Diese Verschiebung kann aufgrund der größeren Stichprobe zustande kommen (CEU= 60Probanden, vorliegende Stichprobe= 436Probanden). In der afrikanischen Population dagegen überwiegt das G-Allel deutlich mit einem Anteil von 70% (Tbl.26). Unterschiedliche Assoziationsergebnisse könnten bei Afrikanern demnach auf eine unterschiedliche Verteilung zurückzuführen sein. Durch die ähnliche Verteilung bei Europäern haben Ergebnisse gute Chancen in Assoziationsstudien repliziert zu werden.



**Tabelle 26:** Vergleich der Allel- und Genotypenfrequenzen des Polymorphismus rs2005953 in unterschiedlichen Populationen

	n	C	G	CC	CG	GG
Vorliegende Stichprobe	436	0,47	0,53	0,23	0,49	0,28
Europäisch (CEU)	60	0,583	0,417	0,317	0,533	0,15
Chinesisch (CHB)	45	0,478	0,522	0,222	0,511	0,267
Japanisch (JPT)	44	0,466	0,534	0,205	0,523	0,273
Afrikanisch (YRI)	60	0,3	0,7	0,1	0,4	0,5

CEU: Einwohner aus Utah, USA, mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han Chinesen aus Beijing, China; JPT: Einwohner aus Tokyo, Japan; YRI: Yoruba aus Ibadan, Nigeria

Das A-Allel stellt bei allen Populationen das seltenste Allel beim Polymorphismus rs7733401 dar. In dieser Stichprobe findet sich bei nur 30% der Probanden das A-Allel und stimmt sehr gut mit der Allel- und Genotypenfrequenz der europäischen Population überein. Bei der chinesischen und afrikanischen Population hingegen waren beide Allele nahezu gleichmäßig verteilt, mit 48% und 44%. (Tab.27)

**Tabelle 27:** Vergleich der Allel- und Genotypenfrequenzen des Polymorphismus rs7733401 in unterschiedlichen Populationen

	n	C	A	CC	CA	AA
Vorliegende Stichprobe	445	0,7	0,3	0,49	0,42	0,09
Europäisch (CEU)	113	0,708	0,292	0,522	0,372	0,106
Chinesisch (CHB)	84	0,524	0,476	0,247	0,5	0,226
Japanisch (JPT)	86	0,634	0,366	0,43	0,407	0,163
Afrikanisch (YRI)	113	0,558	0,442	0,327	0,46	0,212

CEU: Einwohner aus Utah, USA, mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB: Han Chinesen aus Beijing, China; JPT: Einwohner aus Tokyo, Japan; YRI: Yoruba aus Ibadan, Nigeria

Der Polymorphismus rs7733401 lässt sich gut mit der Stichprobe aus Utah vergleichen. Ergeben sich dennoch Assoziationen mit anderen SNPs und Allelen müsste unter anderem an genetische Heterogenität von aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen gedacht werden. Genetische Heterogenität bedeutet,

dass unterschiedliche Mutationen zum selben oder sehr ähnlichen Phänotyp führen können. Man unterscheidet dabei die allelische Heterogenität, bei der die Mutationen im selben Gen liegen von der Locus-Heterogenität bei welcher die Mutationen auf verschiedenen Genen zu finden sind (Wieacker, 2001).

Wichtig für die Beurteilung einer Studie ist die Anzahl der untersuchten Probanden. Mit einer Teilnehmerzahl von insgesamt 445 Probanden lag diese Studie in einem guten Bereich. Andere Studien, welche sich mit aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen beschäftigten hatten deutlich geringere Teilnehmerzahlen. Die Studie von Rosell und Kollegen (2010) schloss beispielsweise 29 Patienten und 25 gesunde Probanden ein. Darin wurde das 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor Bindepotential im Orbitofrontalen Cortex untersucht und ein erhöhtes Bindepotential mit einer erhöhten Neigung zu impulsiver Aggressivität bei vulnerablen Individuen assoziiert. Als vulnerabel stellten sich Individuen heraus, welche einen erniedrigten präsynaptischen Serotoninspiegel in cortico-limbischen Regionen aufwiesen. Auch die Forschungsgruppe um Meyer (2008) untersuchte eine geringere Anzahl an Teilnehmern. 16 Probanden, welche gewalttätig-aggressives Verhalten zeigten und 16 gesunde Kontrollprobanden wurden auf das 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor Bindepotential im Präfrontalcortex untersucht. Es wurde ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem präfrontalem Bindepotential und gewalttätiger Aggression gefunden.

Eine niedrige Probandenzahl birgt das Risiko falscher Ergebnisse, da zufälligen Messergebnissen ein größerer Einfluss zukommt.

Aggressives Verhalten zeigt alters- und geschlechtsspezifische Veränderungen, entsprechend können die Ergebnisse neben der ethnischen Herkunft und der Probandenzahl auch durch das Alter und Geschlecht beeinflusst werden. Durch multivariate Testung per Pillai-Spur, Wilks-Lambda, Hotelling-Spur und größter charakteristischer Wurzel nach Roy wurden in der vorliegenden Studie p-Werte unter 0,000 für Alter und Geschlecht erreicht und somit signifikante Effekte auf die Ergebnisse aufgezeigt. Aus diesem Grund wurden das Alter und das Geschlecht als Kovariable in die Berechnung mit einbezogen.

Beim FAF zeigte sich, dass Männer höhere Werte in den Faktoren Spontane und Reaktive Aggression aufweisen als Frauen (Hampel und Selg, 1975).

Die vorliegende Studie schloss 445 Probanden ein, davon waren 249 Frauen (56%) und 196 Männer (44%). Die Geschlechter waren in etwa gleichmäßig verteilt, mit einem Überhang von 6% auf Seiten der weiblichen Probanden.

Mit zunehmendem Alter sinkt die spontane Aggression und die Aggressionshemmung steigt dementsprechend auf höhere Werte an, weshalb die Ergebnisse dieser Studie nach dem Alter kontrolliert wurden. Die Altersabhängigkeit aggressiven Verhaltens zeigte sich unter anderem beim Vergleich zwischen heranwachsenden und erwachsenen Straftätern (Hampel und Selg, 1975).

Der FAF kann ab dem 15. Lebensjahr eingesetzt werden. In unserer Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, die über 18 Jahre alt waren.

Ein wichtiges Instrument einer aussagekräftigen, replizierbaren Studie stellt die Auswahl der Einschlusskriterien dar. Verfälschte Ergebnisse können bei Einschluss psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen vorkommen, da aggressives Verhalten beispielsweise auch im Rahmen von Demenz, Substanzabhängigkeiten und Persönlichkeitsstörungen, wie der Borderline- und Antisozialen Persönlichkeitsstörung vorkommt (Siever, 2008).

Aus diesem Grund wurden in diese Studie nur psychiatrisch und neurologisch unauffällige Probanden eingeschlossen. In einem mehrstufigen Prozess wurde sichergestellt, dass sowohl bei den Probanden, als auch bei deren Blutsverwandten keine psychiatrischen Erkrankungen vorlagen. Daher wurde bei allen Probanden der SKID I und II, sowie das FHAM durchgeführt. Probanden mit neurologischen Erkrankungen, beispielsweise der Demenz, welche die Ergebnisse verfälschen könnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dies geschah durch die körperliche Untersuchung und den Mini-Mental-Status-Test.

Außerdem wurde explizit nach Epilepsie und Schädelhirntrauma in der Eigenanamnese gefragt, da eine strukturelle Schädigung des Gehirns zu aggressiven Verhaltensweisen führen kann (Bufkin, 2005).

Die Untersucher wurden in der Durchführung des neuropsychologischen Interviews geschult, um ein möglichst einheitliches Vorgehen zu gewährleisten und mussten

alle einen Probedurchgang im Beisein der Studienleitung durchlaufen, bevor sie die Probanden selbstständig beurteilen durften.

Die Beurteilung der Probanden sollte so möglichst einheitlich erfolgt sein, dennoch liegen Details im Ermessen des Untersuchers.

Der Vergleich der Allel- und Genotypenverteilung der Polymorphismen im HTR4 Gen mit den Ergebnissen des FAF stellt den zentralen Teil dieser Arbeit dar.

Der Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren (FAF) ist ein psychometrischer Test, welcher den Probanden ein dichotomes Antwortformat zur Auswahl lässt. Er misst jedoch nicht tatsächliche Aggressionen, sondern die verbale Reaktion auf die in den Items verfassten verbalen Stimuli. Somit wird die Aggressionsbereitschaft der Probanden gemessen (Hampel und Selg, 1975).

Die Ergebnisse des FAF beruhen demnach auf der Selbstbeurteilung der Probanden und können durch fehlerhafte Selbstdarstellung beeinflusst werden. Die Antworten können beispielsweise in Richtung der „sozialen Erwünschtheit“ beantwortet und damit verfälscht werden (Hampel und Selg, 1975).

In unserer Studie wurden den Probanden die Anonymisierung ihrer Daten gewährleistet. Der Fragebogen wurde zuhause ohne Supervision durch einen Interviewer ausgefüllt. Des Weiteren war die Teilnahme an der Studie freiwillig, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass eine solche Verfälschung als minimal betrachtet werden kann.

Andererseits kann die Beantwortung der Items auch unbewusst durch eine verzerrte Persönlichkeitswahrnehmung im Vergleich mit dem Umfeld verfälscht werden.

Hampel und Selg integrierten deshalb Offenheitsitems in den Fragebogen, um die ehrliche Mitarbeit der Probanden zu beurteilen, welche aber nicht ausreichend sind um falsche Ergebnisse gänzlich auszuschließen (Hampel und Selg, 1975).

Status- und Bildungsunterschiede beeinflussen ebenfalls die Neigung zu aggressivem Verhalten. In den Faktoren 1 bis 4 (Spontane und Reaktive Aggressivität, Erregbarkeit, Selbstaggressionen) wurden höhere Werte erreicht, je niedriger die Schichtzugehörigkeit war. Bei der Schulbildung ergaben sich ähnliche Resultate. Die höchsten Werte in den Faktoren 2 und 3 (Reaktive Aggression und Erregbarkeit) erreichten Absolventen mit Volksschulabschluss, im Gegensatz zu

Abiturienten, welche in diesen Faktoren besonders niedrige Werte erzielten (Hampel und Selg, 1975).

In dieser Studie hatten 19% der Probanden den Hauptschulabschluss, 33% den Realschulabschluss und 48% das Abitur. In der multivariaten Testung wurden p-Werte unter 0,003 für die Bildung berechnet, woraus ein signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse ersichtlich ist. Der Schulabschluss wurde entsprechend als Covariable in die Berechnung einbezogen, um zu verhindern, dass bei unserer Stichprobe das aggressive Potential durch Bildungsunterschiede falsch eingesetzt wird und um die Abweichung von der Allgemeinbevölkerung zu berücksichtigen. Bei dieser liegt der Anteil der Hauptschulabsolventen prozentual höher ist als in der vorliegenden Studie. Im Jahr 2010 besaßen nur 48% der über 15-Jährigen einen Realschulabschluss (22%) oder die Fachhochschul- oder Hochschulreife (26%) (Statistisches Bundesamt, 2012). Dies könnte darauf hinweisen, dass Personen mit höherem Bildungsabschluss offener für die Studienteilnahme waren.

Folgende Gütekriterien des FAF müssen kritisch betrachtet werden:

Die Reliabilitätsberechnungen ergaben Koeffizienten zwischen 0,499 und 0,693 bei Retests, sowie Koeffizienten zwischen 0,864 und 0,895 bei korrigiertem split-half-Verfahren (Hampel und Selg, 1975).

Die Konstruktvalidität wurde durch Vergleich von Straftätern mit einer Normstichprobe überprüft. Bei der Untersuchung jugendlicher Straftäter übertrafen diese die Vergleichsgruppe in den Faktoren 2, 3, 4 (Reaktive Aggression, Erregbarkeit, Selbstaggression) und in der Summe der Aggression. Die Ergebnisse waren statistisch jedoch nicht signifikant.

Beim Vergleich der erwachsenen Straftäter mit gleichaltrigen Probanden der Normstichprobe, ergaben sich jedoch statistisch signifikant höhere Werte bei den Straftätern in den Faktoren 3, 4 und der Summe der Aggressivität.

Der FAF hat sich trotz der besprochenen Defizite in der Forschungspraxis bewährt (Hampel und Selg, 1975). Seine Vorteile liegen im geringen zeitlichen und materiellen Aufwand, welcher zur Durchführung benötigt wird, und in den klaren und einfach verständlichen Anweisungen zur Durchführung des Tests. Außerdem wird das Testergebnis nicht vom Untersucher und dessen Subjektivität beeinflusst.

Der Test wird objektiv ausgewertet mit Hilfe von Schablonen oder per Computer. Die statistische Vergleichbarkeit wird durch die Standardisierung des FAF gewährleistet.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

Bei der Erforschung genetischer Ursachen von aggressivem Verhalten muss berücksichtigt werden, dass eine multikausale Entstehung von aggressiven Verhaltensweisen angenommen wird (Nolting, 2009). Zahlreiche Zwillingsstudien bestätigen, dass genetische Einflüsse aggressives Verhalten modulieren (Sercozynski et al., 1999; Coccaro et al., 1997a; Siever, 2008). Beachtet werden müssen aber auch Umwelteinflüsse, biochemische und psychologische Einflüsse. Das heißt von der Genetik kann nicht direkt auf das aggressive Potential eines Menschen geschlossen werden.

Dadurch wird ersichtlich, dass nicht nur ein Gen für Aggressionen verantwortlich gemacht werden kann. Die Erforschung einzelner Gene und Polymorphismen bietet aber die Möglichkeit Prädispositionen zu gewalttätigem Verhalten aufzudecken und könnte zu neuen pharmakologischen Entwicklungen verhelfen. Assoziationsstudien stellen ein geeignetes Verfahren dar, solche Zusammenhänge zu untersuchen.

Das in dieser Arbeit untersuchte HTR4 Gen kodiert den Serotoninrezeptor 5-HT4. Serotonin spielt bei beinahe allen physiologischen und zahlreichen pathologischen Vorgängen im Körper eine Rolle. Dazu gehören Kognition, Aggressivität und Emotionen (Charnay und Léger, 2010).

Es wird heute angenommen, dass erniedrigte Serotoninwerte aggressives Verhalten fördern. Besonders ein Mangel an Serotonin in kortikalen Strukturen wie dem präfrontalen Cortex und dem anterioren Gyrus cinguli hemmen die inhibierende Wirkung, welche diese Strukturen auf Aggressivität haben (Siever, 2008).

Die Untersuchung des serotonergen Systems gestaltet sich durch die zahlreichen Rezeptorvarianten als sehr komplexes Unterfangen. Die meisten Rezeptoren, wie auch der 5-HT4 Rezeptor, sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Sie unterscheiden sich sowohl in ihrem Vorkommen, als auch in ihren biochemischen

Eigenschaften. Beispielsweise kann ein klassischer 5-HT<sub>1</sub> Antagonist ebenfalls am 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>3</sub> Rezeptor wirken nicht aber am 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor (Bockaert et al., 1994).

Für Polymorphismen im 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor liegen bisher keine Studienergebnisse im Zusammenhang mit Aggressionen vor. Bei anderen Serotoninrezeptoren, beispielsweise dem 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor konnte zunächst in Tierstudien und später auch beim Menschen eine Assoziation zu aggressivem Verhalten gefunden werden (Rosell et al., 2010; Sakaue et al., 2002; Higgins et al., 2003; Winstanley et al., 2004; Giegling et al., 2006; Rosell et al., 2010; Coccaro et al., 1997b; Oqueno et al., 2006; Meyer et al., 2008)

Der 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor könnte ebenfalls an der Modulation von aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen beteiligt sein. Durch Varianten im HTR4 Gen könnten unterschiedliche 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoreigenschaften entstehen. Unterschiede in der Expression des Rezeptors, den Bindungseigenschaften oder der Signaltransduktion wären mögliche Folgen, welche Auswirkungen auf das aggressive Potential haben könnten. Wird bei einer HTR4 Genvariante beispielsweise die Bindungskapazität für Serotonin reduziert, könnte die Serotoninwirkung langsamer oder weniger stark übermittelt werden. Ein temporärer oder dauerhafter Serotoninmangel wiederum könnte eine Prädisposition zu aggressivem Verhalten darstellen (Siever, 2008).

Eine wichtige Besonderheit des 5-HT<sub>4</sub> Rezeptors ist, dass er neben seiner klassischen Rolle als Rezeptor für Neurotransmitter ebenfalls in die Regulierung der neuronalen Architektur eingreifen kann und somit möglicherweise auch längerfristig das Verhalten beeinflussen kann (Manzke et al., 2003; Ponimaskin et al., 2002). Dies ist durch die Kopplung des Rezeptors an G13-Proteine möglich, welche GTPasen der Rho-Familie aktivieren. RhoA ist beispielsweise an der Regulation des Aktin-Zytoskeletts beteiligt und kann somit in die neuronale Struktur eingreifen (Manzke et al., 2003; Ponimaskin et al., 2002). Eine Veränderung der neuronalen Architektur kann Veränderungen des Verhaltens zur Folge haben. Eine Persönlichkeitsänderung wurde beispielsweise bei Phineas Gage beobachtet, welcher bei einem Unfall eine fokale Schädigung des Frontalcortex erlitt (Bufkin, 2005).

Beide in dieser Studie untersuchten SNPs (rs2005953, rs7733401) liegen auf dem Chromosom 5 im Bereich von Introns des HTR4 Gens. Über ihre Funktionalität liegen bisher keine Studienergebnisse vor. Da sie nicht im Bereich von Exons liegen können sie nicht direkt über eine veränderte Aminosäuresequenz in Proteinstrukturen wirken. Denkbar wäre eine Beeinflussung über alternatives Spleißen sowie Aufgaben bei der Genregulation. Außerdem könnten die Introns zu Veränderungen der DNA – Sekundärstruktur oder zu veränderten Bindungseigenschaften der DNA führen, beispielsweise für Transkriptionsfaktoren oder RNA-Polymerasen. Zukünftige Forschungsergebnisse zur Funktionalität von Introns im Allgemeinen und den in dieser Studie untersuchten SNPs wären hilfreich, um die Ergebnisse der vorliegenden Studie richtig zu interpretieren.

Der hier untersuchte Polymorphismus rs2005953 zeigte einen Haupteffekt bei der Analyse der Genotypen ( $p=0,012$ ) und der Verteilung der G-Allelträger ( $p=0,004$ ). Es fand sich außerdem eine signifikante Assoziation ( $p=0,004$ ) mit dem Faktor Selbstaggressionen. Hier erreichten C/C-Homozygote niedrigere Werte, als Heterozygote und G/G-Homozygote.

Bei der Assoziation der Allele dieses Polymorphismus mit den Werten im FAF lagen die Mittelwerte bei den Selbstaggressionen zwar mit 12,33 beim C-Allel niedriger als beim G-Allel ( $MW=12,49$ ), es ergab sich aber keine Signifikanz ( $p=0,182$ ).

Interessant bei der Analyse unserer Ergebnisse ist die Assoziation mit dem Faktor Selbstaggressionen. Hampel und Selg (1975) bezeichneten diesen Faktor vereinfachend als Selbstaggressionen, obwohl dieser neben Selbstvorwürfen auch depressive Stimmungen abfragt. Hohe Werte in diesem Faktor lassen auf depressive Züge, Unzufriedenheit und eine eher negative Lebenseinstellung schließen. Das weibliche Geschlecht erreicht hierbei durchschnittlich höhere Werte. Aggression wird von Hampel und Selg (1975) als Austeilen schädigender Reize gegen einen Organismus definiert. Depressive Stimmungen und Selbstvorwürfe können als Schädigung des eigenen Organismus bezeichnet werden und somit in die Definition aggressiven Verhaltens miteinbeschlossen werden. Besonders deutlich wird dies durch die mögliche Eskalation von Selbstaggressionen in selbstverletzendem und suizidalem Verhalten.



Die Bedeutung des serotonergen Systems bei der Entstehung von Depressionen wird untermauert durch den erfolgreichen klinischen Einsatz von SSRI (Lucas et al., 2007). In der Literatur fanden sich zwei Studien, welche den Zusammenhang von HTR4 und affektiven Störungen untersuchten. Beide fanden eine Assoziation.

Ohtsuki und sein Forschungsteam (2002) untersuchten Polymorphismen im HTR4-Gen und fanden eine signifikante Assoziation zwischen vier Polymorphismen und bipolaren Störungen.

Im Tierversuch mit Ratten untersuchten Lucas et al. (2007) die Auswirkungen des Agonisten RS 67333 am 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor und zeigten dessen antidepressiven Effekt auf. Sie fanden darüberhinaus Hinweise auf den Einsatz von 5-HT<sub>4</sub> Agonisten als potentielle Antidepressiva mit wesentlich schnellerem Wirkungseintritt als ihn konventionelle Antidepressiva haben.

Interessant könnten diese Ergebnisse also neben der Erforschung von Aggressionen auch bei der Erforschung affektiver Störungen sein, wie auch bei anderen psychischen Störungen, die häufig mit autoaggressivem Verhalten einhergehen, wie der Borderline-Störung. Hier könnten neue pharmakologische Entwicklungen helfen, welche auf die von Lucas et al. (2007) veröffentlichten Ergebnisse anknüpfen, da ein rascherer Wirkungseintritt von Antidepressiva im klinischen Alltag wünschenswert ist.

Der zweite untersuchte Polymorphismus rs7733401 zeigte keinen Haupteffekt bei der Analyse der Allele und Genotypen.

Die Analyse der Allele in den Untergruppen Spontane Aggressivität ( $p=0,022$ ) und Summe der Aggression ( $p=0,023$ ) ergab signifikant höhere Werte bei Trägern des A-Allels als bei Trägern des C-Allels. Ein Trend ( $p=0,083$ ) zeigte sich im Faktor Erregbarkeit. Auch dort fanden sich beim A-Allel höhere Werte.

Bei der Untersuchung der Genotypen lagen entsprechende Trends vor bei den Faktoren Spontane Aggressivität ( $p=0,071$ ), Reaktive Aggressivität ( $p=0,055$ ) und Summe der Aggression ( $p=0,060$ ) mit den niedrigsten Werten bei C/C-Homozygoten.

Zur Überprüfung und Verdeutlichung der Ergebnisse wurden die Genotypen in C/C-Homozygote gegen die anderen Genotypen gruppiert. Dabei wurde eine signifikante

Assoziation mit den Faktoren Spontane Aggressivität ( $p=0,028$ ), Reaktive Aggressivität ( $p=0,030$ ) und Summe der Aggression ( $p=0,018$ ) gefunden. Die Gruppe der C/C-Homozygoten erreichte die niedrigsten Werte.

Im nächsten Schritt wurden die Gruppen in A/A-Homozygote gegen die anderen Genotypen eingeteilt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der Assoziation des Polymorphismus rs7733401 und der Skalen im FAF steht im Einklang mit den bisherigen Studienergebnissen, welche Serotoninrezeptoren einen Einfluss auf aggressives Verhalten zugestehen. Beim Menschen konnte insbesondere für den HTR2A Rezeptor gezeigt werden, dass er Aggression moduliert.

Meyer et al. (2008) zeigte, dass das präfrontale Bindepotential des 5-HT2A Rezeptors bei den Probanden signifikant niedriger war, welche stärker zu Impulsivität und aggressivem Verhalten neigten.

Bestimmte Varianten von Einzelnukleotidpolymorphismen im 5-HT2A Gen waren ebenfalls mit einem erhöhten aggressiven Potential assoziiert (Giegling, 2006).

Die vorliegenden Ergebnisse lassen einen Zusammenhang von Aggressionen mit Varianten des HTR4 Gens vermuten. Es sind jedoch weitere Studien zu aggressiven Persönlichkeitsmerkmalen nötig, um diese Ergebnisse zu überprüfen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese, dass Serotonin aggressives Verhalten moduliert.

## 5.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

In dieser Studie konnten erste Hinweise auf den Einfluss von Polymorphismen im HTR4 Gen auf aggressive Persönlichkeitsmerkmale gefunden werden.

Bisher wurden die hier untersuchten Polymorphismen rs2005953 und rs7733401 und deren Auswirkung auf aggressive Tendenzen von keiner anderen molekularbiologischen Studie untersucht. Molekularbiologische Studien helfen dabei bestimmte Genloci zu identifizieren, welche Einfluss auf die Funktionalität und Expressivität von Proteinen haben. Dies kann zum besseren Verständnis der physiologischen und pathologischen Vorgänge im Körper beisteuern und gegebenenfalls therapeutische Relevanz erlangen.

Forschungsergebnisse liegen derzeit über den Zusammenhang von HTR4 und Alzheimer Demenz (Marnier et al., 2010; Cho und Hu, 2007, Mohler et al., 2007), Anorexie (Compan et al., 2004; Jean et al., 2007), Affektiven Störungen (Lucas et al., 2007; Ohtsuki et al., 2002) und ADHS (Li et al., 2006) vor. Die Assoziation zur Schizophrenie ist umstritten (Ohtsuki et al., 2002).

Zur Validierung unserer Ergebnisse sind Folgestudien mit einer größeren Probandenzahl nötig, um die statistische Power zu erhöhen. Dabei könnten eventuell weitere Assoziationen gefunden werden, deren Effektstärke in dieser Studie nicht erfasst wurde.

Darüber hinaus müssten weitere SNPs im HTR4 Gen untersucht werden, welche möglichst von funktionalem Charakter sein sollten.

Da die hier untersuchten SNPs beide im Bereich von Introns liegen und über die Funktionalität dieser Polymorphismen bisher nichts bekannt ist, wäre es auch wichtig, in diese Richtung zu forschen. Polymorphismen in Introns verändern nicht direkt die Proteinstruktur, können aber beispielsweise regulatorische Sequenzen beeinflussen. Kausale Hinweise lassen sich aus diesen Studienergebnissen demnach nicht ableiten.

Die Bedeutung des serotonergen Systems auf aggressives Verhalten ist seit langem Gegenstand der Forschung und wurde durch zahlreiche Studien untersucht (Enserink, 2000; Charnay und Léger, 2010; Coccaro et al., 2010 ; Coccaro und Lee, 2010; Manuck et al., 2002; Manuck et al., 1999).

Die Untersuchung des HTR4 Rezeptors hat interessante Ergebnisse bei psychischen Erkrankungen gebracht, unter anderem bei affektiven Störungen (Ohtsuki et al, 2002; Lucas et al., 2007). Eine Assoziation mit Selbstaggression beziehungsweise Depression fand sich mit dem hier untersuchten SNP rs2005953. Dies passt zu den bisherigen Forschungsergebnissen auf diesem Gebiet und sollte weiter verfolgt werden. Der Einzelnukleotidpolymorphismus rs7733401 weist einen Zusammenhang zu bestimmten Facetten aggressiver Persönlichkeitsmerkmale auf. Wünschenswert wären weiterführende Studien, welche zur besseren Vergleichbarkeit ebenfalls den FAF als Testverfahren einsetzen.

Diese Studie versteht sich als kleiner Baustein zum Prozess der Identifizierung von Genen, welche aggressives Verhalten beeinflussen, und möchte dazu beitragen dieses besser zu verstehen und zu behandeln.

## 6 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin/ Adenosin
AAAD	Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom
AVP	Arginin-Vasopressin
C	Cytosin
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	<i>cAMP-responsive-Element-Bindeprotein</i>
df	<i>(degrees of freedom)</i> Freiheitsgrade
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
F	Prüfgröße
FAF	Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren
FHAM	<i>Family History Assessment Module</i>
FPI	Freiburger Persönlichkeitsinventar
G	Guanin/ Guanosin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GDP	Guanosin-Diphosphat
GTP	Guanosin-Triphosphat
HTR4	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 4
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LHA – Interview	<i>Brown–Goodwin/Coccaro Life History of Aggression Interview</i>
MANOVA	<i>(multivariate analysis of variance)</i> Multivariate Analyse der Varianz
MAO-A	Monoaminoxidase A
MMST	<i>Mini-Mental-State-Test</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NEO-PI-R	<i>NEO Personality Inventory Revised</i>
OFC	Orbitofrontaler Cortex
P	Signifikanz
PCL-R	Psychopathie Checkliste, revidierte Version
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
Primer	DNA-Oligonukleotid

## Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung	Erklärung
PRL	Plasmaprolaktin
PKA	Proteinkinase A
rpm	Umdrehungen pro Minute
SAP	<i>Shrimp alkaline phosphatase</i>
SD	Standardabweichung
SERT	Serotonintransporter
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SSRI	Selektiven Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren
T	Thymin
TCA	Trizyklischen Antidepressiva
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
VNTR	<i>Variable number tandem repeats</i>
WST	Wortschatztest
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
5-HTT	Serotonintransporter

## **7 Literaturverzeichnis**

Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Ward RT, Holden JE, Turski PA et al. (1996) *Medial prefrontal and amygdalar glucose metabolism in depressed and control subjects: An FDG-PET study*. Psychophysiology, 33 (1), 17.

Achenbach TM (1994) *Child Behavior Checklist and related instruments*. In: Maruish, ME., editor. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, 517-549.

Aghajanian GK, Marek GJ (1999) *Serotonin and hallucinogens*. Neuropsychopharmacology, 21, S134-S142.

Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S (2009) *The serotonin-1A receptor in anxiety disorders*. Biol Psychiatry, 66, 627-635.

Anderson CA, Anderson DC (1984) *Ambient temperature and violent crime: tests of the linear and curvilinear hypotheses*. J Pers Soc Psychol, 46 (1), 91-97.

Apparsundaram S, Stockdale DJ, Henningsen RA, Milla ME, Martin RS (2008) *Antidepressants targeting the serotonin reuptake transporter act via a competitive mechanism*. J Pharmacol Exp Ther, 327 (3), 982-990.

Archer J (1988) *The behavioural biology of aggression*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.

Archer J (2004) *Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis*. Neurosci Biobehav Rev, 30, 319–345.

Asellus P, Nordstrom P, Jokinen J (2010) *Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide*. J Affect Disord, 125, 388-392.

Atkins MS, Stoff DM, Osborne ML, Brown K (1993) *Distinguishing instrumental and hostile aggression: Does it make a difference?* Journal of Abnormal Child Psychology, 21, 355–365.

Aubert Y, Allers KA, Sommer B, de Kloet ER, Abbott DH, Datson NA (2013) *Brain region-specific transcriptomic markers of serotonin-1A receptor agonist action mediating sexual rejection and aggression in female marmoset monkeys*. J Sex Med, 10 (6), 1461-1475.

Backhaus K (2004) *Persönlichkeit als Forschungsgegenstand der Psychologie. Eine Einführung in das Big Five-Persönlichkeitsmodell*. Online-Dokument. Verfügbar unter: <http://www.psyreon.de/content/e479/e480/Publikationen/persoenlichkeit.pdf>. Zugriff am: 06.07.2010.

Bai F, Yin T, Johnstone EM et al. (2004) *Molecular cloning and pharmacological characterization of the guinea pig 5-HT<sub>1E</sub> receptor*. Eur J Pharmacol, 484, 127-139.

Baker LA, Raine A, Liu J, Jacobsen KC (2008) *Differential genetic and environmental influences on reactive and proactive aggression in children*. J Abnorm Child Psychol, 36, 1265-1278.

Bandura A (1973) *Aggression: A social learning analysis*. Prentice-Hall: Oxford, England.

Barnes NM, Hales TG, Lummis SC, Peters JA (2009) *The 5-HT<sub>3</sub> receptor - the relationship between structure and function*. Neuropharmacology, 56, 273-284.

Bender E, Pindon A, van Oers I, Zhang YB, Gommeren W, Verhasselt P, Jurzak M, Leysen J, Luyten W (2000) *Structure of the human serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptor gene and cloning of a novel 5-HT<sub>4</sub> splice variant*. J Neurochem, 74, 478–489.

Bierhoff HW, Wagner U (1998) *Aggression und Gewalt: Phänomene, Ursachen und Interventionen*. Kohlhammer Verlag: Stuttgart, Berlin, Köln. 8-9.

Beubler E (2011) *Kompendium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*, 3. Auflage. Springer Verlag: Wien, New York, 47-48, 99, 112, 119.

Bevilacqua L, Doly S, Kaprio J, Yuan Q, Tikkanen R, Paunio T, Zhou Z, Wedenoja J, Maroteaux L, Diaz S, Belmer A, Hodgkinson CA, Dell'Osso L, Suvisaari J, Coccaro E, Rose RJ, Peltonen L, Virkkunen M, Goldman D (2010) *A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity*. Nature, 468 (7327), 1061-1066.



Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC, Machado MA, Hanis CL (2002) *Serotonin 2A receptor T102C polymorphism and impaired impulse control*. Am J Med Genet, 114, 336– 339.

Blier P, de Montigny C (1994) *Current advances and trends in the treatment of depression*. Trends Pharmacol. Sci. 15, 220–226.

Blier P, de Montigny C (1999) *Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders*. Neuropsychopharmacology 21, 91S– 98S.

Bockaert J, Ansanay H, Waeber C, Sebben M, Fagni L, Dumuis A (1994) *5-HT<sub>4</sub> receptors: potential therapeutic implications in neurology and psychiatry*. CNS Drugs, 1(1), 6-15.

Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A et al. (1995) *The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine<sub>2B</sub> (5-HT<sub>2B</sub>) receptor gene products: comparison with 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors*. Br J Pharmacol, 115, 622-628.

Borg J (2008) *Molecular imaging of the 5-HT(1A) receptor in relation to human cognition*. Behav Brain Res, 195, 103-111.

Böddeker I, Ziegler A (2000) *Assoziations- und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengenen*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 125, 810-815.

Brendgen M, Dionne G, Girard A, Boivin M, Vitaor F, Périusse D (2005) *Examining genetic and environmental effects on social aggression: A study of 6-year-old twins*. Child Dev, 76 (4), 930-946

Brickenkamp R, Brähler E, Holling H (2002) *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*, Band 1, 3. Auflage. Hogrefe-Verlag, 658-659.

Brizer DA (1988). *Psychopharmacology and the management of violent patients*. Psychiatr Clin North Am, 11, 551–568.

Bufkin JL, Luttrell VR (2005) *Neuroimaging Studies of Aggressive and Violent Behavior: Current Findings and Implications for Criminology and Criminal Justice*. Trauma Violence Abuse, 6, 176 ff.

Burt AS (2009) *Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis*. Clin Psychol Rev, 29, 163-178.

Bushman BJ, Anderson CA (2001) *Media violence and the American public: Scientific facts versus media misinformation*. Am Psychol, 56, 477-489.

Bushman BJ, Anderson CA (2002) *Violent video games and hostile expectations: A test of the general aggression model*. Pers Soc Psychol Bull, 28, 1679-168

Buss AH, Durkee A (1957) *An inventory for assessing different kinds of hostility*. J Consult Psychol, 21, 343-349.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R (2002) *Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children*. Science, 297 (5582), 851-854.

Cates DS, Houston BK, Vavak CR, Crawford MH, Uttley M (1993) *Heritability of hostility-related emotions, attitudes, and behaviors*. J Behav Med, 16(3), 237-256.

Cervantes MC, Biggs EA, Delville Y (2010) *Differential responses to serotonin receptor ligands in an impulsive-aggressive phenotype*. Behav Neurosci, 124 (4), 455-469.

Charnay Y, Léger L (2010) *Brain serotonergic circuitries*. Dialogues Clin Neurosci, 12 (4), 471-487.

Cho S, Hu Y (2007) *Activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors inhibits secretion of beta-amyloid peptides and increases neuronal survival*. Exp Neurol, 203, 274-278.

Cichon S, Kesper K, Propping P, Nöthen MM (1998) *Assignment of the human serotonin 4 receptor gene (HTR4) to the long arm of chromosome 5 (5q31-q33)*. Mol Membr Biol, 15(2), 75-78.

Claeysen S, Faye P, Sebben M, Lemaire S, Bockaert J, Dumuis A, Taviaux S (1997) Assignment of 5-hydroxytryptamine receptor (HTR4) to human chromosome 5 bands q31-to-q33 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 78: 133-134.

Coccaro EJ, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, et al. (1989) *Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders*. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 587 – 99.

Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD (1997a) *Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss- Durkee aggression scales in adult male subjects*. *Biol Psychiatry*, 41, 273–284 .

Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG (1997b) *Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding*. *Neuropsychopharmacology*. 16, 211–216.

Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF (1998) *Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects*. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 708–714.

Coccaro EF, Lee R, Kavoussi RJ (2010) *Inverse relationship between numbers of 5-HT transporter binding sites and life history of aggression and intermittent explosive disorder*. *J Psychiatr Res*, 44, 137-142.

Coccaro EF, Lee R (2010) *Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid: reciprocal relationships with impulsive aggression in human subjects*. *J Neural Transm*, 117, 241-248.

Cohen D, Nisbett RE, Bowdle BF, Schwarz N (1996) *Insult, Aggression, and the Southern Culture of Honor: An “experimental ethnography”*. *J Pers Soc Psychol*, 70 (5), 945-960.

Coid J, Allolio B, Rees LH (1983) *Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves*. *Lancet*, 2, 545–546.

Compan V, Zhou M, Grailhe R, Gazzara RA, Martin R, Gingrich J, Dumuis A, Brunner D, Bockaert J, Hen R (2004) *Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in 5-HT<sub>4</sub> receptor knock-out mice*. J Neurosci, 24 (2), 412–419.

Crick NR, Grotpeter JK (1970) Children's treatment by peers: Victims of relational and overt aggression. Dev Psychopathol, 8, 267-280.

Crick NR, Grotpeter JK, Bigbee MA (2002) Relationally and physically aggressive children's intent attributions and feelings of distress for relational and instrumental peer provocations. Child Dev, 73, 1134–1142.

Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL (2000) *Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation? A possible prelude to violence*. Science, 289 (5479), 591-594.

Daw ND, Kakade S, Dayan P (2002) *Opponent interactions between serotonin and dopamine*. Neural Netw, 15, 603–616.

Dieck S, Gundelfinger ED (2000) *Chemische Synapsen des Zentralnervensystems*. Chemie in unserer Zeit, 34(3), 140-148.

DiLalla LF (2002) *Behavior genetics of aggression in children: Reviews and future directions*. Dev Rev, 22 (4), 593-622

Ducci F, Enoch MA, Yuan Q, Shen PH, White KV, Hodgkinson C, Albaugh B, Virkkunen M, Goldman D (2009) *HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power – an intermediate phenotype for alcoholism and co-morbid behaviors*. Alcohol, 43 (1), 73-84.

Dumuis A, Bouhelal R, Sebben M, Gory R, Bockaert J (1988) *A nonclassical 5-Hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system*. Mol Pharmacol, 34, 880-887.

Duncan JR, Paterson DS, Hoffman JM et al. (2010) *Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome*. JAMA, 303, 430-437.

Eglen RM, Wong EHF, Dumuis A, Bockaert J (1995) *Central 5-HT<sub>4</sub> receptors*. Trends Pharm Sci 16, 391-398.

Ellis A. (1976) *Healthy and unhealthy aggression*. Humanitas, 12, 239–254.

Elst LT van, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ, Trimble MR (2000) *Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: A quantitative MRI study of the amygdala*. Brain, 123, 234-243.

Enserink M (2000) *Searching for the mark of Cain*. Science, 289 (5479), 575ff.

Erritzoe D, Holst K, Frokjaer VG et al. (2010) *A nonlinear relationship between cerebral serotonin transporter and 5-HT(2A) receptor binding: an in vivo molecular imaging study in humans*. J Neurosci, 30, 3391-3397.

Fallert-Müller A *Online-Lexikon der Biochemie*. Wissenschaft Online. Online-Dokument. Verfügbar unter: <http://www.wissenschaft-online.de/abo/lexikon/biochemie/5683>. Zugriff am: 12.11.2011.

Fazel S, Danesh J (2002) *Serious mental disorder in 23,000 prisoners: a systematic review of 62 surveys*. Lancet, 359, 545–550.

Ferris CF, Potegal M (1988) *Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters*. Physiol Behav, 44, 235-239.

Ferris CF, Delville Y (1994) *Vasopressin and serotonin interactions in the control of agonistic behavior*. Psychoneuroendocrinology, 19, 593–601.

Ferris CF, Meloni RH, Koppel G, Perry KW, Fuller RW, Delville Y (1997) *Vasopressin/ serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters*. J Neurosci, 17(11), 4331-4340.

Ferris CF, Stolberg T, Kulkarni P, Murugavel M, Blanchard R, Blanchard DC, Febo M, Brevard M, Simon NG (2008) *Imaging the neural circuitry and chemical control of aggressive motivation*. BMC Neuroscience, 9.

Fish EW, DeBold JF, Miczek KA (2002) *Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone*. Psychopharmacology, 163, 459–466.

Fisher PM, Meltzer CC, Price JC et al. (2009) *Medial prefrontal cortex 5-HT(2A) density is correlated with amygdala reactivity, response habituation, and functional coupling*. Cereb Cortex, 19, 2499-2507.

Fleeson W, Gallagher P (2009) *The Implications of Big Five Standing for the Distribution of Trait Manifestation in Behavior: Fifteen Experience-Sampling Studies and a Meta-Analysis*. J Pers Soc Psychol 97(6): 1097 - 1114.

Freud S (1930) *Das Unbehagen in der Kultur*. Gesammelte Werke, Bd. XIV.

Freud S (1933) *Warum Krieg?* Gesammelte Werke, Bd. XVI.

Freud S (1938) *Abriß der Psychoanalyse*. Gesammelte Werke, Bd. XVII.

Gallezot JD, Nabulsi N, Neumeister A et al. (2010) *Kinetic modeling of the serotonin 5-HT(1B) receptor radioligand [C]P943 in humans*. J Cereb Blood Flow Metab, 30, 196-210.

Garvin B, Wiley JW (2008) *The role of serotonin in irritable bowel syndrome: implications for management*. Curr Gastroenterol Rep, 10, 363-368.

Georgie R von (2002) *Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI) - Revidierte Fassung (FPI-R), 7., überarbeitete und neunormierte Auflage von Jochen Fahrenberg, Herbert Selg und Rainer Hampel (2000) (Testinformationen)*. Diagnostica 48 (1), 48-57

Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Rujescu D (2006) *Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene*. J Affect Disord, 96, 75 – 81.

Giorgetti M, Tecott LH (2004) *Contributions of 5-HT(2C) receptors to multiple actions of central serotonin systems*. Eur J Pharmacol, 488, 1-9.

Goadsby PJ (2007) *Serotonin receptor ligands: treatments of acute migraine and cluster headache*. Handb Exp Pharmacol, 129-143.

Gonzalez-Maesó J, Weisstaub NV, Zhou M et al. (2007) *Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior*. Neuron, 53, 439-452.

Granic I, Patterson GR (2006) *Toward a comprehensive model of antisocial development: a dynamic systems approach*. Psychological Review, 113 (1), 101-131.

Greydanus DE, Pratt HD, Greydanus SE, Hoffman AD (1992) *Corporal punishment in schools: A position paper of the Society for Adolescent Medicine*. J Adolesc Health, 13, 240-246.

Gupta P (1983) *Frustration in socially disadvantaged adolescents*. Child Psychiatry Quarterly, 16, 34-38.

Hadley M (2003) *Relational, indirect, adaptive, or just mean: Recent work on aggression in adolescent girls— part I*. Studies in Gender & Sexuality, 4, 367-394.

Hampel R, Selg H (1975) *Fragebogen zur Erfassung von Aggressivitätsfaktoren*. Handanweisung. Verlag für Psychologie, Dr. Hogrefe: Göttingen, Toronto, Zürich

Haney C, Banks WC, Zimbardo PG (1973) *A study of prisoners and guards in a simulated prison*. Naval Res Rev, 30, 4-17.

Hedlund PB (2009) *The 5-HT<sub>7</sub> receptor and disorders of the nervous system: an overview*. Psychopharmacology, 206, 345-354.

Higgins GA, Enderlin M, Haman M, Fletcher PJ (2003) *The 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist M100,907 attenuates motor and 'impulsive-type' behaviours produced by NMDA receptor antagonism*. Psychopharmacology, 170, 309-319.

Hirata Y, Souza RP, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL (2010) *Lack of association between HTR4 gene polymorphisms and schizophrenia in case-control and family-based samples*. Psychiatry Research, 175(1), 176-178.

Hoffman BJ, Hansson SR, Mezey E, Palkovits M (1998) *Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system*. Front Neuroendocrinol, 19 (3), 187-231.

Holbrook JD, Gill CH, Zebda N et al. (2009) *Characterisation of 5-HT<sub>3C</sub>, 5-HT<sub>3D</sub> and 5-HT<sub>3E</sub> receptor subunits: evolution, distribution and function*. J Neurochem, 108, 384-396.

Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G (2005) Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. 342-344.

Hrabovszky E, Halasz J, Meelis W, Kruk MR, Liposits Z, Haller J (2005) *Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: glutamatergic dominance and coexpression of thyrotropin releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons*. Neuroscience, 133, 657–666.

Ikemoto S, Panksepp J (1999) *The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking*. Brain Research Reviews, 31 (1), 6 – 41.

Jack, DC (1999) *Behind the mask: Destruction and creativity in womens aggression*. Harvard University Press. Boston.

Jean A, Conductier G, Manrique C, Bouras C, Berta P, Hen R, Charnay Y, Bockaert J, Compan V (2007) *Anorexia induced by activation of serotonin 5-HT<sub>4</sub> receptors is mediated by increases in CART in the nucleus accumbens*. Proc Nat Acad Sci, 104, 16335-16340.

Johnson O, Becnel J, Nichols CD (2009) *Serotonin 5HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub>-like receptors differentially modulate aggressive behaviors in Drosophila melanogaster*. Neuroscience, 158 (4), 1292-1300.

Jokinen J, Nordstrom AL, Nordstrom P (2010) *Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men*. Psychiatry Res, 178, 217-219.



Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, Sanders RD, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, Owen MJ (2001) *Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype*. Br J Psychiatry 179 (4), 351–355.

Kessler J, Folstein SE, Denzler P (1990) *MMST. Mini-Mental-Status-Test. Deutschsprachige Fassung*. Beltz Test GmbH: Weinheim

King MV, Marsden CA, Fone KC (2008) *A role for the 5-HT(1A), 5-HT4 and 5-HT6 receptors in learning and memory*. Trends Pharmacol Sci, 29 (9), 482- 492.

Kinney HC, Richerson GB, Dymecki SM, Darnall RA, Nattie, EE (2009) *The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome*. Annu Rev Pathol, 4, 517-550.

Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005) *Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans*. J Neurosci, 25, 11489–11493.

Kish SJ, Fitzmaurice PS, Boileau I et al. (2009) *Brain serotonin transporter in human methamphetamine users*. Psychopharmacology, 202, 649-661.

Kleine B, Rossmannith WG (2007) *Hormone und Hormonsystem. Eine Endokrinologie für Biowissenschaftler*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York. 100-105.

Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP (1999) *Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity*. Am J Med Genet, 88, 628–633.

Lachman HM, Papolos DF, Salto T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996) *Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders*. Pharmacogenetics, 6 (3), 243–250.

Lawrence AD, Calder AJ, McGowan SW, Grasby PM (2002). *Selective disruption of the recognition of facial expressions of anger*. Neuroreport, 13, 881–884.

Li J, Wang Y, Zhou R, Wang B, Zhang H, Yang L, Faraone SV (2006) *Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with serotonin 4 receptor gene polymorphisms in Han Chinese subjects*. Neurosci Lett, 401, 6-9.

Liu J (2004) *Concept analysis: aggression*. Issues Ment Health Nurs, 25(7), 693-714.

Lieving LM, Cherek DR, Lane SD, Tcheremissine OV, Nouvion S (2008) *Effects of acute tiagabine administration on aggressive responses of adult male parolees*. J Psychopharmacol, 22 (2), 144-152.

Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (2007) *Biochemie und Pathobiochemie, 8. Auflage*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 831.

Lopez VA, Emmer ET (2002) *Influences of beliefs and values on male adolescents' decision to commit violent offenses*. Psychology of Men & Masculinity, 3, 28–40.

Lorenz K (1963) *Das sogenannte Böse. Zur Naturgeschichte der Aggression*. Borotha-Schoeler, Wien.

Lucaites VL, Krushinski JH, Schaus JM, Audia JE, Nelson DL (2005) *[3H]LY334370, a novel radioligand for the 5-HT<sub>1F</sub> receptor. II. Autoradiographic localization in rat, guinea pig, monkey and human brain*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 371, 178-184.

Lucas G, Rymar VV, Du J et al. (2007) *Serotonin 4 (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action*. Neuron, 55 (5), 712-725.

Lumley LA, Robinson CL, Slusher BS, Wozniak K, Dawood M, Meyerhoff JL (2004) *Reduced isolation-induced aggressiveness in mice following NAALADase inhibition*. Psychopharmacology, 171, 375–381.

Macmillan M (2008) *Phineas Gage – Unravelling the myth*. The psychologist, 21 (9), 828-831.

Manolio TA (2010) *Genomewide association studies and assessment of the risk of disease*. N Engl J Med, 363, 166-176.

Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF (1999). *Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene*. Biol Psychiatry, 45, 603-614.

Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF (2000) *A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity*. Psychiatry Res, 95, 9 – 23.

Manuck SB, Flory JD, Muldoon MF, Ferrell RE (2002) *Central nervous system serotonergic responsivity and aggressive disposition in men*. Physiol Behav, 77 (4-5), 705-709.

Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, Schwarzacher S, Richter DW (2003) *5-HT<sub>4</sub>(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia*. Science, 301, 226-229.

Marner L, Gillings N, Madsen K et al. (2010) *Brain imaging of serotonin 4 receptors in humans with [<sup>11</sup>C]SB207145-PET*. Neuroimage, 50 (3), 855-861.

Matthes S, Mosienko V, Bashammakh S, Alenina N, Bader M (2010) *Tryptophan hydroxylase as novel target for the treatment of depressive disorders*. Pharmacology, 85 (2), 95-109.

McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R (2000) *Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior*. Arch Gen Psychiatry, 57, 38-43.

Meyer JH, Wilson AA, Rusjan P, Clark M, Houle S, Woodside S, Arrowood J, Martin K, Colleton M (2008) *Serotonin<sub>2A</sub> receptor binding potential in people with aggressive and violent behaviour*. J Psychiatry Neurosci, 33 (6), 499-508.

Meyer PT, Bhagwagar Z, Cowen PJ, Cunningham VJ, Grasby PM, Hinz R (2010) *Simplified quantification of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the human brain with [11C]MDL 100,907 PET and non-invasive kinetic analyses*. Neuroimage, 50, 984-993.

Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri AR, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR (2006) *Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 103, 6296-6274.

Miles DR, Carey G (1997) *Genetic and environmental architecture of human aggression*. J Pers Soc Psychol, 72 (1), 207-217.

Milgram S (1963) *Behavioral study of obedience*. J Abnorm Soc Psychol, 67, 371-378.

Millan MJ, Marin P, Bockaert J, la Cour CM (2008) *Signaling at G-protein- coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions*. Trends Pharmacol Sci, 29, 454-464.

Moffit TE, Caspi A, Rutter M, Silva P (2001) *Sex differences in antisocial behaviour: Conduct disorder, delinquency and violence in the Dunedin longitudinal study*. Cambridge University Press: Cambridge.

Mohler EG, Shacham S, Noiman S, Lezoualc'h F, Robert S, Gastineau M, Rutkowski J, Marantz Y, Dumuis A, Bockaert J, Gold PE, Ragozzino ME (2007) *VRX-03011, a novel 5-HT<sub>4</sub> agonist, enhances memory and hippocampal acetylcholine efflux*. Neuropharmacology 53, 563–573.

Möller HJ, Laux G, Deister A (2009) *Duale Reihe. Psychiatrie & Psychotherapie*. Thieme-Verlag: Stuttgart: 194, 349-350.

Mostany R, Pazos A, Castro ME (2005) *Autoradiographic characterisation of [35S]GTPgammaS binding stimulation mediated by 5-HT<sub>1B</sub> receptor in postmortem human brain*. Neuropharmacology, 48, 25-33.

Moyer KE (1968) *Kinds of aggression and their physiological basis*. Communication in Behavior Biology, 2A, 65–87.

Muck PM (2004) Rezension des „NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae (NEO-PI-R)“ von F. Ostendorf und A. Angleitner. *Z Arb Organ* 48(4), 203-210

Myers, DG (2008) *Psychologie*. Springer Medizin Verlag: Heidelberg. 2.Auflage. 664, 667.

Naylor RJ, Costall B, Kelly ME (1993) *A functional role for 5-HT<sub>4</sub> receptors in the brain?* *Eur Neuropsychopharmacology*, 3,248-250.

Nemeroff CB, Owens MJ (2009) *The role of serotonin in the pathophysiology of depression: as important as ever.* *Clin Chem*, 55, 1578-1579.

Newhouse P, Tatro A, Naylor M, Quealey K, Delgado P (2002) *Alzheimer disease, serotonin systems, and tryptophan depletion.* *Am J Geriatr Psychiatry*, 10, 483-484.

Nisbett RE, Cohen D (1996) *Culture of honor*. Boulder, CO: Westview Press.

Nolting HP (2009) *Lernfall Aggression. Wie sie entsteht – wie sie zu vermindern ist. Eine Einführung*. Rowohlt Taschenbuch Verlag: Reinbek bei Hamburg. 4. Auflage. 15-16, 38-40, 52.

Nomura M, Kusumi I, Kaneko M, Masui T, Daiguji M, Ueno T et al. (2006) *Involvement of a polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in impulsive behavior.* *Psychopharmacology*, 187, 30–35.

O'Connor DB, Archer J, Hair WH, Wu FCW (2001) *Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men.* *Physiol Behav*, 75, 557–566.

O'Connor, DB, Archer J, Wu FCW (2004) *Effects of testosterone on mood, aggression and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study.* *J Clin Endocr Metab*, 86, 2837– 2845.

Oeth,P, Beaulieu M, Park C, Kosman D, del Mistro G, van den Boom D, Jurinke C (2005) *iPLEX Assay: Increased plexing efficiency and flexibility for MassARRAY System through single base primer extension with mass- modified terminators.* Sequenom Application Note.

O'Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME (1988) *Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity.* J Neurosci, 8, 2788-2803.

Ohtsuki T, Ishiguro H, Detera-Wadleigh SD, Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Hattori E, Yoshikawa T, Arinami T (2002) *Association between serotonin 4 receptor gene polymorphisms and bipolar disorder in Japanese case-control samples and the NIMH Genetics Initiative bipolar pedigrees.* Molec Psychiat, 7, 954-961.

Oquendo MA, Russo SA, Underwood MD, Kassir SA, Ellis SP, Mann JJ, et al. (2006) *Higher postmortem prefrontal 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide.* Biol Psychiatry, 59, 235–243.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yagi S, Ueki T, Nakamura K (2009) *Altered brain serotonin transporter and associated glucose metabolism in Alzheimer disease.* J Nucl Med, 50, 1260-1266.

Pinquart M, Silbereisen RK (2007) *Biopsychosoziale Erklärungsansätze.* Aus Lern- und Verhaltensstörungen: Genese – Diagnostik – Intervention. Herausgeber: Linderkamp F, Grünke M. Beltz Verlag: Weinheim, Basel, 30-36.

Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P (2001) Behavioral Genetics. Worth Publisher:United States of America.

Ponimaskin EG, Profirovic J, Vaiskunaite R, Richter DW, Voyno-Yasenetskaya TA (2002) *5-Hydroxytryptamine 4(a) receptor is coupled to the G $\alpha$  subunit of heterotrimeric G13 Protein.* J Biol Chem, 277, 20812-20819.

*Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch* (2002). Walter de Gruyter: Berlin, New York: 1284.

Ragnauth AK, Devidze N, Moy V, Finley K, Goodwillie A, Kow LM, Magulia LJ, Pfaff DW (2005) *Female oxytocin gene-knockout mice, in semi-natural environment, display exaggerated aggressive behavior.* Genes Brain Behav, 4, 229–239 .

Raine A (1993) *The psychopathology of crime: Criminal behavior as a clinical disorder*. Academic; San Diego.

Raine A, Reynolds C, Venables PH, Mednick SA, Farrington DP (1998a) *Fearlessness, stimulation-seeking, and large body size at age 3 years as early predispositions to childhood aggression at age 11 years*. Arch Gen Psychiatry, 55, 745–751.

Raine A, Meloy JR, Bihle S, Stoddard J, LaCasse L, Buchsbaum MS (1998b) *Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positronemission tomography in predatory and affective murderers*. Behav Sci Law, 16, 319-332.

Ramírez JM, Andreu JM (2003) *Aggression's Typologies*. International review of social psychology, 16(3), 125-141.

Ramírez JM, Andreu JM (2006) *Aggression, and some related psychological constructs (anger, hostility, and impulsivity): Some comments from a research project*. Neurosci Biobehav R, 30, 276-291.

Rasmussen H, Erritzoe D, Andersen R et al. (2010) *Decreased frontal serotonin2A receptor binding in antipsychotic-naive patients with first episode schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 67, 9-16.

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2006) *Duale Reihe. Biochemie*. Thieme-Verlag: Stuttgart: 640-642.

Rhee SH, Waldman ID (2002) *Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies*. Psychol Bull, 128, 490-529.

Rice JP, Reich T, Bucholz KK, Neuman RJ, Fishman R, Rochberg N, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr, Schuckit MA, Begleiter H (1995) *Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence*. Alcohol Clin Exp Res 19(4): 1018-1023

Richter V, Guthke J (1996) *Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). Handbuch*. Verlag für Psychologie, Dr. Hogrefe: Göttingen

Romi S, Itskowitz R (1990) *The relationship between locus of control and type of aggression in middle-class and culturally deprived children*. Personality & Individual Differences, 11, 327–333.

Rosell DR, Thompson JL, Slifstein M, Xu X, Frankle WG, New AS, Goodman M, Weinstein SR, Laruelle M, Abi Dargham A, Siever LJ (2010) *Increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor availability in the orbitofrontal cortex of physically aggressive personality disordered patients*. Biol Psychiatry, 67 (12), 1154–1162.

Rutter M, Caspi A, Moffit TE (2003) *Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: Unifying issues and research strategies*. J Child Psychol Psychiatry, 44 (8), 1092–1115.

Sabol SZ, Hu S, Hamer D (1998) *A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter*. Hum Genet, 103, 273–279.

Sakaue M, Ago Y, Sowa C, Sakamoto Y, Nishihara B, Koyama Y et al. (2002) *Modulation by 5-HT<sub>2A</sub> receptors of aggressive behavior in isolated mice*. Jpn J Pharmacol, 89, 89–92.

Sameroff AJ (2000) *Dialectical process in developmental psychopathology*. Aus Sameroff A, Lewis M und Miller SM, Handbook of developmental psychopathology, 2. Auflage. Kluwer: New York. 23–40.

Schmidt KH, Metzler P (1992) *Wortschatztest (WST)*. Beltz Test GmbH: Weinheim

Selg H, Mees U, Berg D (1997) *Psychologie der Aggressivität*. Verlag für Psychologie, Dr. Hogrefe: Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. 2. Auflage. 4–8

Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ (2008) *Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders*. Aggress Violent Behav, 13 (5), 383–395.

Seroczynski AD, Bergeman CS, Coccaro EF (1999) *Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment?* Psychiatry Res, 86, 41–57.



Siever LJ (2008) *Neurobiology of aggression and violence*. Am J Psychiatry 165 (4), 429-442.

Sirek A, Sirek OV (1970) *Serotonin: a review*. Can Med Assoc J, 102 (8), 846-849.

Sitte HH, Freissmuth M (2010) *The reverse operation of Na(+)/Cl(-)-coupled neurotransmitter transporters - why amphetamines take two to tango*. J Neurochem, 112, 340-355.

Smriga M, Torii K (2003) *L-Lysine acts like a partial serotonin receptor 4 antagonist and inhibits serotonin-mediated intestinal pathologies and anxiety in rats*. Proc Natl Acad Sci, 100 (26), 15370-15375.

Soderstrom H, Blennow K, Manhem A, Forsman A (2001) *CSF studies in violent offenders: 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy*. J Neural Transm, 108, 869-878.

Statistisches Bundesamt, Online-Dokument. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Aktuell.html> Zugriff am: 16.07.2012.

Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro EF, Weston S, de Vegvar M, Siever LJ (1997) *Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients*. Neuropsychopharmacology, 17, 264-273.

Steward LJ, Barnes NM (1994) *The 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist renzapride and (S)-zacopride stimulate dopamine release from rat striatal slices*. Br J Pharmacol, 111,155P.

Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM et al. (2003) *Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study*. Am J Med Genet, 120B, 29-34.

Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC (2004) *Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis*. Ment Retard Dev Disabli Res Rev, 10, 13-22.

Tackett JL, Waldman ID, Lahey BB (2009) Etiology and measurement of relational aggression: A multi-informant behavior genetic investigation. *J Abnorm Psychol* 118(4). 722-733.

Thomas DR (2006) *5-HT<sub>5A</sub> receptors as a therapeutic target*. *Pharmacol Ther*, 111, 707-714.

Tonkonogy JM (1991) *Violence and temporal lobe lesion: Head CT and MRI data*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 3, 189-196.

Triandis HC (1994) *Culture and social behavior*. McGraw-Hill: New York.

Tuvblad C, Raine A, Zheng M, Baker LA (2009) *Genetic and environmental stability differs in reactive and proactive aggression*. *Aggress Behav*, 35(6), 437-452).

Tuvblad C, Baker LA (2011) *Human aggression across the lifespan: genetic propensities and environmental moderators*. *Adv Genet*, 75, 171-214.

Upton N, Chuang TT, Hunter AJ, Virley DJ (2008) *5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease*. *Neurotherapeutics*, 5, 458-469.

Varela MA, Amos W (2010) *Heterogeneous distribution of SNPs in the human genome: Microsatellites as predictors of nucleotide diversity and divergence*. *Genomics*, 95(3), 151-159.

Varnas K, Hall H, Bonaventure P, Sedvall G (2001) *Autoradiographic mapping of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors in the post mortem human brain using [<sup>3</sup>H]GR 125743*. *Brain Res*, 915, 47-57.

Varnas K, Halldin C, Pike VW, Hall H (2003) *Distribution of 5-HT<sub>4</sub> receptors in the postmortem human brain - an autoradiographic study using [<sup>125</sup>I]SB 207710*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 228-234.

Vilaró MT, Doménech T, Palacios JM, Mengod G (2002) *Cloning and characterization of a novel human 5-HT<sub>4</sub> receptor variant that lacks the alternatively spliced carboxy terminal exon. RT-PCR distribution in human brain and periphery of multiple 5-HT<sub>4</sub> receptor variants.* Neuropharmacology 42, 60–73.

Volavka J, Bilder R, Nolan K (2004) *Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms.* Ann N Y Acad Sci, 1036, 393-398.

Walther DJ, Bader M (2003) *A unique central tryptophan hydroxylase isoform.* Biochem Pharmacol, 66, 1673–1680.

Wassink TH, Hazlett HC, Epping EA et al. (2007) *Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism.* Arch Gen Psychiatry, 64, 709-717.

WHO (2012) *Prevention of violence.* Online-Dokument. Zugriff am 10.11.2012. [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/violence/en/index.html](http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/en/index.html)

Wieacker PF (2001) *Möglichkeiten und Grenzen der Gendiagnostik.* Magdeburger Wissenschaftsjournal, 1-2.

Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW (2004) *5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion.* Psychopharmacology, 176, 376–385.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997) *Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV (SKID I und II).* Handanweisung. Verlag für Psychologie, Dr. Hogrefe: Göttingen.

Woermann FG, Elst LT, van Koepp MJ, Free SL, Thompson PJ, Trimble MR et al. (2000) *Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: An objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 68, 162-169.

## Literaturverzeichnis

Wong M, Fenwick P, Fenton G, Lumsden J, Maisey M, Stevens J (1997) Repetitive and non-repetitive violent offending behavior in male patients in a maximum security mental hospital: Clinical and neuroimaging findings. *Med Sci Law*, 37 (1), 150-160.

Zimbardo PG, Gerrig RJ (2008) *Psychologie*. Pearson Studium: München. 687-696

## **8 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. Als Leiter dieser Klinik während meines praktischen Teils möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Möller meinen Dank dafür aussprechen.

Für die Durchführung der Studie in der Forschungsgruppe für Molekulare und Klinische Neurobiologie bedanke ich mich herzlich bei deren Leiter Herrn Prof. Dr. med. Rujescu und seinen Mitarbeitern.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. rer. biol. hum. Giegling für die Auswahl und Vergabe des Themas, die Betreuung während der Arbeit sowie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die Korrektur dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. rer. biol. hum. Hartmann bedanke ich mich herzlich für die Unterstützung beim Laborteil und für die schnelle Beantwortung jeglicher Fragen beim Schreiben dieser Arbeit, so wie für die Korrektur derselben.

Meinen besonderen Dank möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. Konnerth für die Einführung in die Thematik und in die angewandten Testverfahren aussprechen und in ihre liebevolle Betreuung während der gesamten Durchführung der Arbeit.

Außerdem danke ich den damaligen Doktoranden aus unserer Forschungsgruppe für die gute Teamarbeit.

Zuletzt möchte ich mich nun aber bei meinen Eltern bedanken, welche mich zu jeder Zeit in meiner Ausbildung unterstützt haben. Lisa Lindel danke ich für die fachliche und emotionale Betreuung, Clayton Stone für das große Verständnis, welches er in dieser Zeit aufbrachte und seine Fähigkeit mich trotz aller Probleme zum Lachen zu bringen und Nick James, der mich sehr motiviert hat diese Arbeit zu schreiben.